

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

POUR LE

477
N°

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ROISIN RENÉ

né le 22 décembre 1920

à Flus

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES TUMEURS
DU CORTEX SURRENAL
CHEZ L'ADULTE

Président : M. H. BÉNARD, Professeur

PARIS

ÉTABLISSEMENTS BUSSON

117, RUE DES POISSONNIERS

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

• (Diplôme d'Etat)

PAR

ROISIN RENÉ

né le 22 décembre 1920

à Paris

Présentée et soutenue publiquement le 11 juin 1951

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES TUMEURS
DU CORTEX SURRÉNAL
CHEZ L'ADULTE

Président : M. H. BÉNARD, Professeur

PARIS
ÉTABLISSEMENTS BUSSON
117, RUE DES POISSONNIERS

1951

DOYENS HONORAIRES

MM. Balthazard, Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Balthazard, Basset, Baudouin, Brindeau, E. Brumpt, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillaïn, Hartmann, Laignel-Levas-tine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Lœper, Marion, Mathieu, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannié, Sébilleau, Sezary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESEUR..... Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Bactériologie.	GASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Cancérologie médicale et sociale.	
Carcinologie.	OBERLING
Chimie médicale.	POLONOVSKI.
	BROCQ.
Cliniques chirurgicales	CADENAT.
	MONDOR.
	QUENU.
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique.	MERLE-D'AUBIGNÉ
Clinique de cardiologie.	DONZELOT.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie.	FEVRE
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire.	MONOT
Clinique de la Tuberculose.	BERNARD (Et.).
Clinique de neuro-chirurgie.	PETIT-DUTAILLIS
Clinique de puériculture.	LELONG.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du sang.	CHEVALLIER
Clinique des maladies du système nerveux.	ALAJOUANINE.
Clinique des maladies des enfants.	DEBRE (R.)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale.	DELAY.
Clinique gynécologique.	MOCQUOT.
	BENARD (H.).
Cliniques médicales	LAROCHE.
	HARVIER.
	LIAN.
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique.	BESANÇON (Justin).
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT
	LANTUEJOUL.
Cliniques obstétricales	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique ophtalmologique.	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	LEMAITRE.
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (chaire à titre personnel).	RICHET.
Clinique psychiatrique infantile.	HEUYER
Clinique rhumatologique.	COSTE (F.).

	MM.
ique stomatologique.	DECHAUME.
ique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE.
ique thérapeutique médicale.	CHABROL.
ique urologique.	FEY
ryologie	GIROUD.
oire de la médecine et de la chirurgie.	BARIETY
ologie.	CHAMPY.
ienne et clinique de la première enfance.	CATHALA.
ienne et médecine préventive.	JOANNON
ecine du travail.	DESOILLE
ecine légale	PIEDELIEVRE.
isitologie et histoire naturelle médicale.	GAILLIARD.
ologie chirurgicale	DE GAUDART
	D'ALLAINES
ologie exotique	LAVIER.
ologie expérimentale et comparée.	LEMAIRE.
ologie médicale	MOREAU.
ologie et thérapeutique générales.	DE GENNES.
armacologie et matière médicale.	HAZARD.
siologie.	BINET (Léon)
sique médicale.	STROHL.
siologie médicale	DESGREZ (Henri).
anique chirurgicale	MOULONGUET.
rapeutique	TURPIN

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFÉRENCES-AGRÉGÉS ET AGRÉGÉS

tomie	{ CORDIER (J.-C.) Pr. s. ch. DEBEYRE (J.). DELMAS (A.). GAUTHIER-VILLARS. (Mlle P.). Pr. s. ch. BUSSE (F.).	Ophthalmologie	{ OFFRET (G.). DESVIGNES (P.).
tomie pathologique.	{ FASQUELLE (R.). NEVOT (A.). BOURLIERE (F.). ETTORI (J.). Pr. s. ch.	Oto-rhino-laryngologie	{ HALPHEN (E.). Pr. s. ch. MADURO (R.).
ériologie	{ JAYLE (M.-F.). Pr. s. ch. SCHAPIRA (G.).	Parasitologie	BRUMPT (L.).
ogie médicale.	{ DEGOS (R.). BULLIARD (H.). Pr. s. ch.	Parasitologie coloniale.	CHABAUD.
nie médicale.	{ COUJARD (R.). DESCLAUX (P.). DEBRAY (C.).	Pathologie chirurgicale	{ ABOULKER (P.). BAUMANN (J.). GOSSET (J.). HUGUIER (J.). LAURENCE (G.). LÉGER (L.). OLIVIER (Cl.). PADOVANI (P.). POILLEUX (M.). ROUX (M.). RUDLER (J.-C.). VERNE (J.-M.).
inato-syphilographie.	{ BOYER (J.). DEPARIS (M.). DEROBER (L.). GAULTIER (J.).	Pathologie expériment.	{ BERNARD (J.). BOUDIN (G.). CASTAIGNE (P.). CONTE (M.). DECOURT (J.). DOMART (A.). DREYFUS (Gilbert).
ologie	{ SEZE (S. de). GRASSET (J.). LEPAGE (F.). MAYER (M.). MERGER (R.). RAVINA (J.). VARANGOT (J.).	Pathologie médicale	{ FAUVERT (R.). HAMBURGER (J.). KOURILSKY (R.). LAMY (M.). MAURIC (G.). MILLIEZ (P.). PERRAULT (M.).

MM.

{ RAMBERT (P.).
 { THIEFFRY (St.).
 { TURIAF (J.).

Pédiatrie { LAPLANE (R.).
 { MARIE (J.).

Pharmacologie { LÉVY (Mlle J.).
 { Pr. s. ch.
 { CHEYMOL (J.-H.).

Physiologie { BARGETON (D.).
 { PARROT (J.-L.).

Physique médicale

{ DOGNON (A.).
 { Pr. s. ch.
 { DJOURNO (A.).
 { GOUGEROT (A.).

Psychiatrie BARUK (H.).

Psychiatrie infantile. MICHAUX (L.).

Stomatologie. CHAPUT (Mme)

Thérapeutique. BROUET
 chargé de l'ense.

Urologie KUSS (R.).

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*),
 GATELLIER (*Clinique Chirurgicale*), LE LORIER (*Obstétrique*),
 VAUDESCAL (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

MM.

Clinique chirurgicale { AMELINE.
 { FUNCK-
 { BRENTANO.
 { MENEGAUX.
 { PATEL.
 { SICARD.

Clinique médicale. { BOULIN.
 { BROUET.
 { CACHERA.
 { DELARUE.
 { GARCIN.
 { HAGUENAU.

MM.

Clinique obstétricale. { LENÈGRE.
 { MARCHAL.
 { MOUQUIN.
 { SOULIÉ.
 { DIGONNET.
 { ECALLE.
 { LACOMME.
 { SUREAU.

Clinique ophtalmologique. RENARD.

Clinique oto-rhino-laryn-
 gologique AUBIN

Clinique urologique. . . . COUVELAIRE

MM.

Secrétaire de la Faculté. J. MOREL.
 Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL.

Bibliothécaire en Chef. A. HAHN.

Bibliothécaires M^{lles} DUMAITRE, GOICHON, LAURENT, LE NOIR.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FILLE

A MES AMIS

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD

*QUI NOUS A FAIT L'HONNEUR D'INSPIRER
CE TRAVAIL ET D'EN ACCEPTER LA PRÉSI-
DENCE.
TÉMOIGNAGE DE MA VIVE RECONNAISSANCE*

A MONSIEUR LE DOYEN BINET

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RAMBERT

*SOUS LA DIRECTION DE QUI NOUS AVONS
TRAVAILLÉ,
AVEC TOUTE NOTRE GRATITUDE POUR LES
CONSEILS QU'IL NOUS A PRODIGUÉS.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

STAGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR B. CUNEO
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. LABBE
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. DEBRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. VIGNES
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LEMIERRE

EXTERNAT

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEVEUF
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DE SEZE
MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVALLEY
MONSIEUR LE PROFESSEUR JUSTIN-BESANÇON
MONSIEUR LE PROFESSEUR DONZELOT

INTERNAT DES HOPITAUX DE LA SEINE

MONSIEUR LE DOCTEUR DE BRUN DU BOIS NOIR

INTERNAT DES HOPITAUX DE PARIS

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BRODIN
MONSIEUR LE DOCTEUR J. PARAF
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. BARIETY
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. TURPIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BINET
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. DONZELOT
MONSIEUR LE DOCTEUR H.-P. KLOTZ

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ A. SICARD

*DONT LA GRANDE BIENVEILLANCE A FACILITE
LES PREMIERS PAS DU JEUNE ÉTU-
DIANT EN MEDECINE.*

A MES CONFÉRENCIERS D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

MONSIEUR LE DOCTEUR M. DURET

*EN TÉMOIGNAGE DE MA RESPECTUEUSE ET
PROFONDE AMITIÉ.*

MONSIEUR LE DOCTEUR LESIEUR

MONSIEUR LE DOCTEUR CL. ROUVILLOIS

MONSIEUR LE DOCTEUR MASCHAS

MONSIEUR LE DOCTEUR MAURICE

INTRODUCTION ⁽¹⁾

Les tumeurs de la cortico-surrénale donnant lieu à des manifestations cliniques étaient classiquement considérées comme rares. A. H. Young en a colligé en 1939, 66 cas, parmi lesquels il comptait 20 tumeurs malignes.

Pourtant cette opinion a été depuis en partie réformée.

— D'une part les découvertes physiologiques et chimiques des dernières années ont jeté un jour nouveau sur le rôle immense que joue la cortico-surrénale dans des domaines très divers : métabolismes glyco-protidiques et hydro-minéraux, sécrétion des hormones génitales, etc... Elles ont attiré l'attention sur le rôle de ces glandes dans des syndromes endocriniens autrefois attribués à d'autres causes.

— D'autre part le perfectionnement des méthodes d'exploration fonctionnelle et radiologique a permis de prouver l'atteinte des surrénales dans de nombreux cas. Les observations publiées sont ainsi devenues extrêmement nombreuses, à ce point qu'il serait vain de vouloir les rassembler toutes.

Nous avons eu l'occasion dans le service de notre maître, M. le Professeur H. Bénard et sous la direction de M. le Professeur agrégé P. Rambert d'en observer un cas démonstratif qui nous a incité à tenter cette étude.

N'ayant jamais eu l'occasion d'observer les tableaux, bien

(1) Depuis la rédaction de ce travail, une étude de MM. Gilbert-Dreyfus et Zara est parue sur l'hyperfonctionnement cortico-surrénal. L'hypercorticisme chronique de l'adulte (*La semaine des Hôpitaux de Paris*, 30 avril 1951, p. 1.375). Se basant sur dix observations personnelles d'hypercorticisme par adénome ou hyperplasie cortico-surrénale, les auteurs font une description clinique et biologique concordant avec la nôtre.

spéciaux, qui accompagnent ces tumeurs chez l'enfant (pseudo-hermaphrodisme, pseudo-précocité sexuelle, enfant hercule), nous nous sommes borné à l'étude des cas de l'adulte.

Pour des raisons analogues, nous avons tenu à rester dans le domaine de la clinique. Nous n'avons décrit les procédés de dosage des hormones que dans la mesure où leur principe pouvait être utilement connu du clinicien.

Enfin, nous n'avons pas cru devoir consacrer un chapitre à la physiologie surrénale qui sera supposée connue dans ses grandes lignes. Un rappel, même élémentaire des connaissances actuelles nous eût entraîné trop loin; la discussion de nombreux points obscurs de cette physiologie dépassait notre compétence. Nous renvoyons donc le lecteur aux ouvrages spécialisés et au mémoire de J. Graveleau qui traitent de la physiologie du cortex surrénal (thèse Paris 1949).

Ce travail comprendra donc deux parties :

- La relation des observations.
- Une revue clinique des tumeurs cortico-surrénales de l'adulte.

PREMIÈRE PARTIE

EXPOSÉ DES OBSERVATIONS

OBSERVATION I (1)

Ch... (Jean), âgé de vingt ans, est hospitalisé à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, le 4 avril 1949. Il est adressé par son médecin traitant, le docteur Evrinade.

En janvier 1948, apparaît une *asthénie* progressive rendant le travail pénible, une diminution de l'activité génitale et une soif très vive. A l'occasion d'un panaris, la présence de *sucre* est constatée dans les urines et un traitement insulinique institué pendant dix jours.

Dès février, le visage s'empâte, devient fortement coloré, le tronc s'épaissit et des vergetures violacées sont notées dans les flancs. Cependant, la pesée ne montre pas d'augmentation importante du poids.

En mars, un métabolisme basal est pratiqué (valeur normale); cependant, le malade sera traité pendant plusieurs mois par l'extrait thyroïdien.

En avril, une numération globulaire aurait donné des chiffres normaux; la tension artérielle est à cette époque 13-8.

En juin, une acné vésiculeuse nécessite une cure par la pénicilline, les vergetures sont très apparentes, violacées, et siègent non seulement dans les flancs mais au-dessus du pubis et sur les cuisses.

En octobre, la face et devenue rubiconde, l'obésité thoraco-cervico-faciale est très prononcée, contrastant avec l'asthénie, avec la fonte des masses musculaires. Des vergetures sont apparues à la racine des bras. *L'impuissance sexuelle* est complète.

(1) Voir l'Iconographie dans les *Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1950, n°7-8, pages 306-322.

En novembre, malgré l'aspect typique, le malade est incorporé et envoyé au Maroc. Il est hospitalisé à l'occasion d'une rhino-pharyngite banale. La nature exacte de la maladie est alors reconnue.

Les renseignements qui ont pu être réunis montrent que l'aspect morphologique était identique à celui que nous avons ultérieurement observé; le poids était de 80 kilogrammes, poids antérieur à la maladie : 72 kilogrammes; la tension artérielle était de 17-10.

Des examens complémentaires pratiqués, retenons :

L'existence d'une *polyurie* (de 3 à 4 litres) avec *glycosurie intermittente*. Glycémie, 0,90; Urée sanguine, 0,25; Cholestérol, 2,52.

Numération globulaire : globules rouges, 6.490.000; globules blancs, 10.000.

Signe du lacet positif.

Métabolisme de base normal.

Les radiographies avaient montré une *ostéoporose* discrète des vertèbres. Sur la radiographie de la selle turcique, les apophyses clinoides postérieures ne sont pas visibles, mais le cliché qui nous a été présenté ne permettait pas en réalité d'interprétation valable. L'examen ophtalmologique n'avait révélé aucune anomalie. Vingt-quatre séances de *radiothérapie* sur la région *hypophysaire* sont pratiquées. Selon le malade, elles ont été sans effet.

Le malade réformé est alors rapatrié en France et est soigné par le docteur Evrinade qui l'envoie à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu pour examens complémentaires et traitement éventuel.

L'aspect est celui d'une *obésité pléthorique à topographie « bovine »* à laquelle la *rougeur du visage* et de très nombreuses *vergetures flamboyantes* confèrent un aspect saisissant.

En réalité, l'*obésité* est plus apparente que réelle : pour une taille de 1,70 m, le sujet pèse 80 kilogrammes, son poids antérieur était de 72 kilogrammes. Plus qu'une obésité vraie, le malade présente un remaniement de la distribution des graisses qui lui donne une morphologie très particulière.

Le visage joufflu, rubicond, est d'aspect *pléthorique*, il existe un double menton, le cou est trapu et une bosse grasseuse à la base de la nuque donne un profil arrondi. Le thorax est modérément infiltré, surtout dans le dos, la région pectorale est recouverte d'un pannicule épais, mais il n'existe pas de gynécomastie. L'obésité prédomine sur l'abdomen, qui est proéminent, surtout dans la région sus-ombilicale, les lombes sont empâtées, mais sans bourrelet. La racine des cuisses est à peine infiltrée, les fesses sont plates, les régions scapulaires sont normales et les membres sont grêles, amaigris. La coloration du visage et du cou est rouge vineux avec de petites varicosités, les muqueuses buccales et pharyngées sont rouge vif, la peau du thorax encore colorée à la base du cou est par ailleurs de teinte normale, elle est sèche, rugueuse avec sur les bras des zones kératosiques. Elle est le siège sur la face, la poitrine et le tronc de nombreuses pustules et cicatrices, d'*acné*, souvent violacées.

Les *vergetures* sont extrêmement développées en flammèches ou en réseau d'aspect gaufré; certaines ont plus de 5 centimètres de large et plus de 40 centimètres de long, leurs bords sont irréguliers, la surface déprimée de coloration violacée ou rouge flamboyant présente de petites varicosités. Deux longues vergetures horizontales, discontinues, ceinturent presque entièrement l'abdomen; il existe,

rayonnant des côtés du pubis, de larges vergetures et, fait important, de très nombreuses vergetures d'aspect gaufré, grossièrement parallèles dans les régions pectorales et deltoïdiennes, à la face interne des bras, sur les hanches, les fesses, les cuisses, *dans des régions n'ayant jamais participé à l'obésité*. Certaines d'entre elles se sont constituées sous nos yeux, d'abord simples stries linéaires qui, en quelques jours, atteignaient 2 à 3 centimètres.

La *pilosité*, peu marquée, ne semble pas avoir été modifiée par la maladie. La face, les lèvres et le menton présentent quelques poils clairsemés que le malade rase tous les huit jours (il ne s'est jamais rasé plus souvent); la face antérieure du thorax et de l'abdomen sont glabres. Il existe un duvet normal dans le dos, les jambes sont peu velues, les poils axillaires sont normaux. Les *poils pubiens* sont d'abondance normale, leur limite supérieure est de *type mâle*, mais l'épi supérieur est peu fourni et à peine ébauché.

Les *organes génitaux*, bien conformés, sont de taille normale. Les testicules sont de consistance normale, sensibles à la pression. Selon le malade, ils auraient diminué de volume et il perdrait ses poils pubiens. L'*impuissance est totale*, les érections ont disparu et il n'y a pas de pollutions nocturnes. La voix n'est pas modifiée.

La palpation ne révèle *aucune tumeur*. Le foie, les poumons sont normaux. La tension artérielle est à 17-10, le cœur est de volume normal, le poulx bat à 96 par minute, les tracés électrocardiographiques sont normaux. Les urines abondantes (3 litres par jour).

L'examen radiographique du squelette montre l'existence d'une *ostéoporose diffuse*. Les corps vertébraux de taille normale sont de faible opacité, leurs bords supérieurs et inférieurs sont marqués d'un trait plus dense; dans l'ensemble, la colonne cervicale est presque rectiligne. Les humérus, surtout au niveau des extrémités, le bassin, le sacrum sont également décalcifiés.

La *selle turque* n'est pas agrandie. Les apophyses clinoides postérieures peu denses sont de taille normale.

L'*examen ophtalmologique* ne décèle ni altération du champ visuel, ni modification du fond de l'œil.

L'*urographie* par voie intraveineuse montre un rein gauche nettement abaissé; le bassinet gauche se projette au niveau du bord inférieur de L₃, il est moins bien injecté que le droit, mais ce fait ne permet pas de conclure à un trouble de l'élimination, car le compresseur se projette nettement au-dessus du hile du rein gauche.

Sur les clichés sans préparation, il n'existe aucun ombre décelable.

Le *pneumo-rein* met en évidence, du côté gauche, une ombre homogène de la taille d'un gros pamplemousse coiffant le pôle supérieur du rein gauche nettement abaissé.

EXAMENS DE LABORATOIRE. — La numération globulaire montre une *polyglobulie* nette avec *lymphopénie*; Globules rouges, 6.100.000; Hémoglobine, 131 %; Globules blancs, 8.600; Polynucléaires neutrophiles, 86,5; Polynucléaires éosinophiles, 0,5; Lymphocytes, 10 % (chiffre absolu 860 au millimètre cube); Monocytes, 3 %.

Les urines contiennent du sucre : 11 grammes par litre; 17 grammes par vingt-quatre heures.

Le 6 avril 1949, la glycémie est à 0,95.

Une épreuve d'hyperglycémie provoquée le 7 avril 1949 donne une courbe du type diabétique : 9 h. 15, 0,94 g; 9 h. 45, 1,42 g; 10 h. 15, 2 g; 10 h. 45, 1,72 g; 11 h. 5, 1,42 g.

La réserve alcaline est à 55.

Le métabolisme de base est normal (+ 6,3 %).

Chlore globulaire.....	1,70 ‰
Chlore plasmatique.....	3,72
Rapport $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$	0,45
Na plasmatique.....	2,70 ‰
K. —	0,152 ‰
Urée —	0,33
Ca —	78 milligrammes ‰
P. —	24 milligrammes ‰
Phosphatases	9,6 Unités Bodansky

DOSAGES HORMONAUX. — 17 cétostéroïdes : 267,8 milligrammes par vingt-quatre heures (8 avril 1949); 205,8 milligrammes par vingt-quatre heures (12 avril 1949); 338,4 milligrammes par vingt-quatre heures (4 mai 1949),

dont : α cétostéroïdes, 123,8 milligrammes; β , 214,6 milligrammes; 11 corticostéroïdes, 7,74 milligrammes.

Folliculine : 600 unités internationales par litre, 1.800 par vingt-quatre heures (= 180 γ).

Hormone gonadotrope : moins de 5 unités souris par litre.

Prégnandiol (technique de Jayle) 25 milligrammes par litre, soit : 75 milligrammes par vingt-quatre heures.

Hormone thyroïdienne : pas d'action appréciable avec 100 c.c. d'urine.

Le 6 mai 1949, le malade a été opéré par le professeur agrégé Rudler : anesthésie cyclopropane curare, incision lombaire gauche. Résection de la 12^e côte. *Exérèse d'une tumeur surrénale de la taille d'un petit melon* avec vascularisation veineuse sous-péritonéale importante.

Après l'intervention, la tension artérielle tombe à 9,5-6,5. Le malade reçoit une transfusion de 500 c.c. de sang et, toutes les heures, 1 c.c. d'une cortine extractive correspondant à 100 grammes de glande fraîche; toutes les six heures, une injection de désoxycorticostérone et 400.000 unités de pénicilline par vingt-quatre heures. Suites opératoires relativement simples, la tension artérielle reste basse (maxima autour de 9) pendant six jours, puis se relève progressivement; les injections de cortine sont espacées peu à peu.

La convalescence est longue, le malade reste prostré et fatigué et ce n'est qu'au bout d'un mois qu'il reprend une certaine activité.

Pendant cette période, le visage perd sa coloration pléthorique, le malade maigrit, la tension artérielle est de 12-8, la polyurie a disparu, il n'y a plus de sucre dans les urines.

Après une longue convalescence, le malade a pu reprendre son travail, sa morphologie est redevenue normale, les vergetures persistent, l'impuissance est encore complète (octobre 1949). Les céphalées ont disparu.

Le 6 juin, numération globulaire : Globules rouges, 4.850.000; Hémoglobine, 99 %; Globules blancs, 8.600; Polynucléaires neutro-

philes, 59; Polynucléaires éosinophiles, 8; Polynucléaires basophiles, 2; Lymphocytes, 8; Moyens mononucléaires, 20; Monocytes, 3.

Des dosages hormonaux ont été effectués après l'intervention.

Le 7 juin : 17 cétostéroïdes, 9,200 milligrammes par vingt-quatre heures; 11 corticostéroïdes, 0,710 milligrammes par vingt-quatre heures.

La tumeur, grossièrement arrondie, est encapsulée; elle pèse 970 g, présente de gros nodules surtout dans sa partie supérieure où existe un sillon; on ne distingue pas de vestiges de la surrénale, sur la capsule circulent de gros vaisseaux dilatés. Cet aspect nodulaire, déjà apparent sur la pièce entière, devient évident sur la coupe transversale. Elle est formée de *nodules arrondis* de taille variable, allant d'une orange à une noix, séparés par de larges trousseaux fibreux. Certains sont de consistance ferme, d'autres spongieux, leur coloration jaune chamois ou brun clair est modifiée par place où l'on note un aspect hémorragique ou même nécrotique.

L'*examen histologique* confirme le défaut d'homogénéité de la tumeur. Sur la plus grande partie de son étendue, elle est constituée par des trabécules tassés les uns contre les autres, donnant l'impression d'un tissu compact, les cellules ont un noyau petit, assez fortement coloré, un protoplasme abondant, réticulé, rappelant de très près les spongiocytes de la cortico-surrénale normale. En d'autres points, les cellules sont plus petites, disposées soit en trabécules isolés, soit en nappes cellulaires denses. Dans ces zones, de nombreuses cellules présentent des *monstruosités nucléaires*, noyaux énormes, de forme irrégulière, parfois en mitose. Cet aspect franchement néoplasique contraste avec l'aspect adénomateux dominant du reste de la tumeur, mais, même dans ces zones, un examen minutieux met en évidence d'assez nombreuses cellules anormales.

La tumeur, très richement vascularisée, présente par place de larges capillaires sinusoides.

Le docteur Thierry, de l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, a bien voulu pratiquer l'étude *histochimique* de cette tumeur.

Sur les coupes par congélation, on distingue deux types de cellules, des spongiocytes et des cellules sidérophiles non réticulées.

Les spongiocytes sont bourrés de *graisse* colorée au Soudan III, les cellules sidérophiles en sont dépourvues. La nature de ces graisses est la suivante : mélange de cholestérol en grande abondance, de graisses neutres et de phosphoaminolipides en faible proportion (biréfringence en lumière polarisée, réactions de Lorrain Smith et de Smith-Dietrich faiblement positives).

La coloration par la technique de Mann montre l'absence d'adrénaline.

Par coloration au *rouge ponceau fuchsine* (type Broster-Vines), on distingue parmi les cellules sidérophiles un certain nombre de cellules fuchsinophiles, leur répartition n'est pas entièrement faite au hasard, elles se trouvent principalement dans les amas de cellules sidérophiles, non loin des spongiocytes, dont quelques-uns recèlent des grains fuchsinophiles.

L'*analyse chimique* de la tumeur montre une teneur en graisses de 9,09 %.

Des *dosages hormonaux* ont été pratiqués sur des fragments de tumeur : rapportés à la masse totale, la teneur en 17 cétostéroïdes est

de 13,590 milligrammes et de 9,700 milligrammes pour les 11 corticostéroïdes.

Le malade est revu le 8 janvier 1951, soit 20 mois après l'intervention. Depuis un mois il a dû de nouveau cesser son travail par suite de la réapparition de l'asthénie. A l'examen on note que l'adiposité spéciale a réapparu, que la rougeur des téguments s'est de nouveau accentuée. La tension artérielle est de 14,5-19,5 cm, l'épreuve du lacet est négative. Il n'existe pas de douleur osseuse, les radiographies du squelette sont normales.

A la partie haute de la fosse lombaire on sent un empâtement à bouts de doigts, trop haut pour donner le contact lombaire, et le ballotement antéro-postérieur, peu mobile à la respiration. La radiographie pulmonaire montre un nodule arrondi de la dimension d'une mandarine à la base pulmonaire droite.

La radiographie après rétropneumo-péritoine est difficile à interpréter, mais semble montrer une opacité dans la région lombaire gauche.

La radiographie de la selle turcique est normale.

Les dosages biologiques pratiqués en janvier 1951 donnent les résultats suivants :

Electrolytes sanguins :

Potassium	224 mg/litre
Sodium	3,51 g/litre
Chlore plasmatique	3,58 g/litre
Calcium	102 mg/litre
Phosphore	31 mg/litre
Réserve alcaline	62 volumes %.

Urée sanguine : 0,32 %.

Glycémie normale en janvier, s'élève le mois suivant, entraînant une glycosurie légère.

Eléments figurés du sang :

GR, 5.180.000; hémato blasts, 123.000; leucocytes, 11.000 avec forte diminution des lymphocytes; polynucléaires, N 85, E 1, B 0; lymphocytes, 2; moyens, 5,5; monocytes, 4,2; myélocytes, 2.

Dosages hormonaux :

Pregnandiol, 59 mg 780/24 h.
Folliculine urinaire, moins de 100 unités/l.
17 céto stéroïdes, 201 mg 360/24 h.
11 oxy stéroïdes, 9 mg 723/24 h.

Cette observation montre l'existence d'un syndrome de Cushing absolument typique, dont le développement a coïncidé avec celui d'un cancer cortico-surrénal, et régressé après excrèse de la tumeur. La discussion de ces syndromes de Cushing par tumeur surrénale sera faité plus loin, mais

dès maintenant quelques particularités de l'observation ci-dessus méritent d'être soulignées.

1° Au point de vue clinique nous constatons l'absence d'obésité véritable, la discrétion des troubles sexuels, la modification de la formule sanguine et l'atteinte de la peau.

Plus que d'obésité véritable il s'agit d'une nouvelle répartition de la graisse, avec allure pléthorique. Nous retrouverons ce caractère dans beaucoup d'autres observations. Parmi les troubles sexuels l'hypertrichose fait défaut, comme il est habituel chez l'homme. Les organes génitaux se sont peu modifiés mais l'impuissance est complète. La polyglobulie classique mais inconstante dans la maladie de Cushing, est nette, elle régresse (fait capital) après l'intervention, elle semble donc bien d'origine surrénale, de même que la nette diminution du taux des lymphocytes (10 %). La peau est marquée, en plus de l'acné par des vergetures violacées qui atteignent ici une étendue particulièrement grande dépassant largement la zone adipeuse. Au cours de l'hospitalisation du malade de nouvelles stries purpuriques se sont formées, déprimées en rigoles et s'élargissant en quelques jours, ce qui suggère une rupture des fibres élastiques de la peau.

Les autres signes du syndrome sont tous présents : troubles de la régulation du sucre, ostéoporose, hypertension. L'asthénie est intense, le malade est incapable de la moindre activité.

2° Au point de vue biologique les métabolismes de l'eau et des électrolytes n'ont été que faiblement perturbés comme il est de règle ainsi que nous le verrons, dans la plupart des tumeurs surrénales. Par contre les dosages humoraux, chimiques et biologiques, réalisés dans le laboratoire de M. le Professeur Bénard, ont mis en évidence des faits extrêmement intéressants : on constate une augmentation considérable des 17 cétostéroïdes, ce qui est loin d'être constant (voir plus bas) dans les tumeurs cortico-surrénales avec syndrome de Cushing pur. Le taux des 17 Cétostéroïdes atteint en effet 338,6 mg par 24 heures dont 214,6 mg de la fraction β soit 63,4 %, alors que la proportion normale obtenue par la méthode de dosage utilisée est de 12 à 15 mm, dont moins de 15 % de β . L'analyse fut poussée plus loin grâce à l'emploi de la méthode chromatographique de Dingamane. Elle permet après fixation sur une colonne d'alumine et éluions successives de séparer avec certitude les 17 cétos-

téroïdes urinaires en 8 fractions correspondant à des stéroïdes différents et, pour la plupart, connus. La fraction n° II, pratiquement absente chez le sujet normal, atteint ici la plus haute valeur : 156 mg sur les 291 mg somme de toutes les fractions. Le caractère pathologique de cette élimination est ainsi rendu évident. La fraction III (déshydroisoandrosterone et isoandrosterone) est également considérable.

On trouve aussi une très forte augmentation des 11 corticostéroïdes. Ils atteignent 7.74 mg au lieu de 1.5 mg quantité normalement trouvée avec la méthode utilisée (technique de Heard, Sobel et Wennig). Cette augmentation est beaucoup plus caractéristique du syndrome de Cushing que n'était celle des 17 céstéroïdes.

On note encore une élimination urinaire de 75 mg par 24 heures de prégnandiol, quantité la plus élevée qui ait été constaté dans une tumeur surrénale chez l'homme. Le prégnandiol disparut des urines après ablation de la tumeur.

Enfin la folliculine urinaire, fortement accrue atteint 1.800 unités internationales par jour au lieu de 100 chez l'homme normal. Au contraire on compte moins de 5 unités souris par litre d'urine d'hormone gonadotrope. C'est le cas habituel même dans les tumeurs avec féminisation où la réaction d'Ascheim Zondeck reste négative.

3° Au point de vue histologique, dans cette tumeur manifestement maligne coexistaient des amas de spongiocytes bourrées de graisses soudanophiles et des îlots de cellules plus petites sidérophiles, à protoplasme non réticulé, disposées en travées. Nous verrons que cette disposition se retrouve dans les tumeurs qui donnent lieu à des troubles mixtes, portant à la fois sur la série métabolique et la série génitale. Cette constatation histologique concorde bien avec l'augmentation simultanée des 17 et des 11 stéroïdes. Elle concorde moins bien avec la clinique (il y avait peu de troubles de la série génitale et aucun signe d'hypervirilisme), mais il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'un homme et que chez lui l'hirsutisme est toujours absent. Une coloration à la fuschine Ponceau a montré des granulations fuschino-
philes aussi bien dans les spongiocytes que dans les petites cellules sidérophiles. Nous verrons que l'on tend actuellement à nier le caractère spécifique du virilisme que Broster et Vines avaient attribué à ces granulations. L'analyse chimique de la tumeur a montré comme dans plusieurs obser-

uations de ce type un fait important : la faible quantité de son contenu en 17 cétostéroïdes (13,790 mg) et en 11 oxystéroïdes (9,700 mg), quantités très faibles, en égard à celles qui sont excrétées normalement.

Au point de vue thérapeutique enfin l'exérèse a été menée à bien par M. le Professeur agrégé Rudler avec des suites opératoires simples. Ce résultat est remarquable si l'on considère la grande mortalité qui grève les interventions dans le tels cas (chap. 10). Il est dû en grande partie aux injections à dose élevées d'un extrait surrénal très actif, injections commencées dès l'intervention et poursuivies pendant longtemps à dose décroissante.

Malheureusement 20 mois après l'opération on découvre une métastase pulmonaire et probablement une récurrence locale s'accompagnant de reprise des signes endocriniens cliniques et biologiques.

OBSERVATION N° 2 (1).

MADAME B..., 50 ans.

Le premier symptôme est une *obésité* brusque et rapide (de 63 à 88 kg en six mois). Un régime sévère n'a pas permis de régression notables de cette obésité : lors de son hospitalisation dans le service de M. le Professeur Justin-Besançon, soit au bout d'un an, le poids est encore de 80 kg.

En même temps s'est installée une *asthénie* physique et psychique avec diminution de la mémoire, de l'attention, de l'affectivité.

Une année plus tard, *les règles disparaissent*. La malade avait alors 48 ans, elle était réglée depuis l'âge de 13 ans de façon parfaite, avait fait 7 grossesses normales et 4 fausses-couches.

A la même époque apparaît une *pilosité du visage* : menton, lèvre supérieure et inférieure et région malaire, obligeant la malade à se raser. *La voix devient grave et enrouée*.

Rapidement la malade ressentit des *douleurs lombaires* profondes et des algies moins intenses au niveau des membres.

La malade se plaint encore de *céphalées* fréquentes à prédominance nocturne et matinale, à topographie pariéto-occipitale, parfois accompagnées de brouillard visuel, de mouches volantes, de larmoiement.

(1) Cette observation est due à nos maîtres M. le Professeur L. Justin-Besançon, M. le Docteur H.-P. Klotz que nous tenons à remercier vivement ainsi que M. le Docteur Vuillaumet de nous l'avoir communiquée avant sa parution dans la *Semaine des Hôpitaux*. Le lecteur pourra y trouver alors plus de détails et une riche iconographie.

Enfin elle accuse de l'oppression respiratoire au moindre effort, des pesanteurs épigastriques post-prandiales.

EXAMEN CLINIQUE :

L'aspect est d'emblée évocateur : le visage est infiltré, arrondi en pleine lune, il existe une moustache et une barbe abondante et dure, les sourcils sont prolongés en dehors par une pilosité temporo-mallaire, les cheveux restent abondants, le cou est élargi et court, le tronc est infiltré de graisse, au thorax, à l'abdomen, aux lombes, aux épaules, à la racine des cuisses; la pilosité axillaire et pubienne sont peu modifiées. Les membres sont d'aspect presque normal.

En résumé, *obésité facio-tronculaire et hirsutisme du visage*. La peau est froide, cyanosée, les chevilles légèrement enflées, mais surtout on constate l'existence de *stries cyanotiques* de grande dimension sur l'abdomen, la région mammaire, les flancs.

L'examen viscéral fournit les résultats suivants :

Les bruits du cœur sont normaux, les vaisseaux indurés, *la tension artérielle élevée : 20-14*.

L'examen pulmonaire, neurologique, hépato-splénique est négatif. Les organes génitaux externes ont un aspect normal, les seins sont volumineux. Le toucher vaginal ne décele pas de modification anxieuse ou utérine.

Le squelette est douloureux à la pression au niveau des apophyses épineuses de la colonne vertébrale. Des radiographies en séries montrent une *décalcification* marquée des épiphyses des os longs et encore plus intense des corps vertébraux qui présentent des lésions remarquables : la 5^e vertèbre dorsale est effondrée et réduite au quart de sa hauteur, le corps de la 9^e dorsale est diminué de moitié, la 10^e dorsale présente des lésions plus légères.

Le fond d'œil et le champ visuel (exploré aux couleurs) sont normaux, les radiographies et les topographies latérales et frontales de la selle turcique sont normales.

Les explorations endocriniennes et métaboliques montrent les résultats suivants :

Glycémie : à jeun, 1,09 litre.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée donne une flèche anormalement élevée (0,80 de différence en demi-heure), le retour à la normale se fait en deux heures sans hypoglycémie secondaire.

L'épreuve d'hypoglycémie provoquée par 12 unités d'insuline donne une réaction moins accentuée que chez le sujet normal (chute de 0,25 en 20 minutes avec retour régulier à la normale en une heure).

Il n'y a pas glycosurie.

Calcémie : 100 mg par litre.

Phosphatases alcalines : 6,3 Unités Bodansky.

Phosphorémie : 43 mg par litre.

Sodium sanguin : 3,24 g/litre.

Potassium : 200 mg/litre.

Hématologie : G.R. 4.260.000; G.B., 11.200.

Polynucléaire neutro.	80 %
Polynucléaire baso.	0
Polynucléaire éosino.	2 %
Lymphocytes	16 %
Monoocytes	2 %

Plaquettes : 280.000.

T. S. 2' 30". T.C. 12 minutes. S. du lacet négatif.

Le culot urinaire est normal, l'urée est de 0,25.

L'urographie intra-veineuse ne montre pas d'anomalie sauf un léger abaissement du rein.

Dosage des 17-Céto-stéroïdes : 19 mg/24 h. à un premier examen. 31,8 mg/24 h. à une deuxième mesure qui a été complétée par une analyse chromatographique (laboratoire du Pr. H. Benard). Cette dernière a montré que l'élévation correspondait aux sommets 1, 2, 3.

Dosage des 11-Oxy-stéroïdes : 0,92 mg (chiffre normal 0,20 par la méthode utilisée).

Un rétro-pneumo-péritoine est alors pratiqué qui montre, à gauche, une opacité volumineuse, non homogène, à contours flous, qui surmonte l'ombre rénale. Elle contraste avec la clarté de la loge capsulaire droite.

En résumé, on se trouve en présence d'un syndrome typique de Cushing. Il n'existe pas de signe clinique d'atteinte hypophysaire, par contre l'examen radiographique après rétropneumopéritoine permet de soupçonner l'existence d'une tumeur surrénale gauche.

On décide de tenter une intervention exploratrice par lombotomie; la malade est hospitalisée en chirurgie en juin 1950, mais elle quitte brusquement le service et l'intervention ne peut être faite. Rentrée chez elle, la malade se borne à suivre un régime amaigrissant. La tension artérielle montre (le maxima atteint 24) et une insuffisance cardiaque grave s'installe, nécessitant une nouvelle hospitalisation (service de M. le Professeur Guy Laroche). La polypnée est intense, les membres sont œdématisés, le pouls irrégulier et rapide, la tension artérielle abaissée (17-10). Les douleurs lombaires sont de plus en plus pénibles irradiant en ceinture. La glycémie est à 1,25 g. Le fond d'œil découvre un léger œdème rétinien sans hémorragie ni exsudat. Radio-pulmonaire : très gros épanchement des bases. Electro : axe dévié à gauche, extrasystoles ventriculaires, crochetages. Malgré un traitement tonicardiaque énergique, la mort survient subitement par œdème aigu du poumon.

Autopsie (6 heures après la mort).

ASPECT MACROSCOPIQUE :

Surrénale gauche : remplacée par une volumineuse tumeur brunâtre de consistance inégale, non adhérente aux tissus environnants. Son volume est celui d'une mandarine, son poids de 200 g. Du pôle inférieur gauche se détache une veine de 0,5 cm de diamètre. Au niveau de l'abouchement de celle-ci dans la veine rénale gauche s'est développé un nodule isolé du reste de la tumeur. A la coupe, la tumeur est molle, nécrotique au centre. Certaines zones ont une couleur brune, d'autres jaune pâle. Au pôle inférieur, la coupe met en évidence, dans une zone allongée de 2 à 3 cm de long, la structure habituelle des capsules surrénales (médullaire brun grisâtre et double bordure périphérique jaune chamois).

Surrénale droite : atrophiée (8 g), difficile à reconnaître dans un amas adipeux. A la coupe, la corticale paraît spécialement amincie.

Hypophyse : aspect normal.

Autres glandes endocrines : normales.

Foie : très volumineux, 2.500 g, aspect de foie muscade.

Rein : normal.

Encéphale : sans anomalies apparentes.

Cœur : hémopéricarde, hypertrophie du ventricule gauche, aorte athéromateuse.

Poumons : œdème aigu.

Autres viscères normaux.

ASPECT HISTOLOGIQUE (Docteur Rubens-Duval) :

La tumeur. — Il s'agit d'un cortico-surrénalome malin.

Lobules centrés par des veinules autour desquelles les cellules néoplasiques s'ordonnent en trabécules radiés. Leur aspect rappelle celui des cellules de la zone réticulée : petites à cytoplasme dense prenant fortement les colorants. Le noyau est volumineux, riche en chromatine, sans monstruosité importantes. De nombreuses cellules contiennent des inclusions fuschinophiles. Nombreuses zones nécrotiques. Un fragment de surrénale est parfaitement reconnaissable sur la coupe et présente une structure normale avec légère hyperplasie des spongiocytes. Il existe au sein de ce fragment normal un module adénomateux entièrement encapsulé ayant la même structure que la tumeur qui pourrait alors être interprétée comme un adénome dégénéré.

La surrénale droite : cortex de structure normale avec hyperplasie des spongiocytes que l'on retrouve jusque dans la zone réticulée. Médullaire normale.

Hypophyse : architecture normale sans adénome. Mais il existe une proportion importante de cellules de Crooke géantes et largement vacuolisées.

Thyroïde : aspect d'hypofonctionnement : vésicules de grande taille tapissées par des cellules basses endothélioïdes. Colloïde dense chromophile et peu rétractile.

Ovaires : schéreux. Aucun indice d'activité fonctionnelle.

Foie : aspect typique de foie cardiaque.

Rein : on ne constate ni lésions glomérulaires ni lésions épithéliales.

DEUXIÈME PARTIE

I. -- HISTORIQUE

La première observation connue de tumeur des glandes surrénales est celle de W. Cook en 1756 : tumeur avec adipose et hypertrichose. A la fin du xix^e siècle sont publiées celles de Fraenkel, de Rokitansky, de Wirschow et de Lanceraux. Les premiers travaux d'ensemble sont la thèse de Brin, en 1892, et celle surtout de Robert, en 1899.

En 1904 Hartmann et Lecène étudient ces tumeurs du point de vue anatomique et Cooper cherche à en préciser les symptômes. Les observations se succèdent, mais les auteurs décrivent sans distinction, tumeurs corticales et tumeur médullaires. Hartmann et Lecène concluent que le développement de la glande surrénale n'est pas encore connu, que la double origine ectodermique et mésodermique n'est pas certaine et ne peut servir de base à la classification des tumeurs.

Les années 1910-1911 marquent une date importante à un double point de vue. D'une part la différenciation est faite entre tumeurs médullaires et tumeurs cortico-surrénales. Alezais et Peyron font une étude histologique de chacune d'elles. La thèse de Font en donne une vue d'ensemble. D'autre part c'est à cette date que commence l'étude de leurs manifestations cliniques spéciales, manifestations dont on ne connaîtra que beaucoup plus tard le mécanisme endocrinien.

C'est de 1910 que date la classique étude d'Apert sur les

malformations et les troubles génitaux des enfants présentant des tumeurs des surrénales. Elle est suivie et complétée deux ans après par la thèse de Gallais.

Deux ans auparavant Gaillard et Cawadias avaient rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris deux cas de cancer surrénal avec insuffisance de cette glande.

C'est en 1912 enfin que Cushing publie ses travaux sur un syndrome voisin par certains côtés de celui d'Apert et de Calais mais à prédominance de troubles métaboliques. Tout en lui attribuant une origine hypophysaire, le célèbre neuro-chirurgien écrit que : « Beaucoup pourrait être dit sur son origine surrénale. »

Les travaux qui se succèdent ensuite viennent compléter les descriptions cliniques et anatomiques, achèvent de différencier les cortico-surrénalômes et apportent de nouveaux cas. Nous ne pouvons citer ici toutes ces publications et nous renvoyons le lecteur aux bibliographies des différents chapitres. Disons cependant qu'en 1920 Ameuille, Roussy et Leroux détachent l'hypernéphrôme dont Grawitz faisait une tumeur surrénale aberrante du cadre de ces dernières et qu'en 1938 Simpson et Joll rapportent le premier cas de féminisation consécutif à une tumeur cortico-surrénale chez un homme adulte complétant ainsi la liste des manifestations endocriniennes de ces tumeurs.

La troisième étape s'ouvre avec les progrès de l'endocrinologie et de la chimie des hormones surrénales, dues en majeure partie aux travaux anglo-saxons. Rogoff et Stewart dès 1927, Hartmann en 1928, Piffner en 1929 préparent des extraits cortico-surrénaux ou cortines capables de prolonger la vie d'animaux surrénalectomisés. Trois laboratoires s'attachent alors à purifier ces extraits, ceux de Wintersteiner New-York, Kendall à Rochester et Reichstein à Zurich. Les stéroïdes cortico-surrénaux sont isolés les uns après les autres, ce qui permet l'étude expérimentale de leur action sur l'animal.

Ainsi est rendue possible l'étude de l'hyperépiphrie dont la connaissance est en fait toute récente, à l'inverse de celle, beaucoup plus ancienne, de l'insuffisance surrénale.

Là encore les publications sont trop nombreuses pour qu'il soit possible de les énumérer.

Parallèlement de gros progrès sont réalisés dans la cure chirurgicale de ces tumeurs, non pas tant d'ailleurs dans la technique opératoire que dans le traitement pré- et post-opératoire et la prévention du choc surrénaloprive.

II. -- SYMPTOMES DES TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES DE L'ADULTE

Il nous a paru préférable, dans cet exposé clinique, d'étudier séparément :

- Les différents syndromes endocriniens qui peuvent résulter des tumeurs surrénales.
- Le syndrome tumoral qui apparaît parfois comme la première, voire la seule manifestation de la maladie, qu'on devra s'efforcer de mettre en évidence quand les signes endocriniens sont constatés afin de décider des modalités du traitement.

Ce plan nous a été dicté par l'absence de parallélisme, quant à leur nature et à leur degré, entre les altérations surrénales qui peuvent être décelées et les manifestations endocriniennes. Il y a mieux : les manifestations endocriniennes ne sont pas spécifiques des tumeurs de la surrénale. On peut les rencontrer dans les simples hyperplasies de cette glande, ou même lors de lésions très différentes : tumeurs hypophysaires, ovariennes, pinéales, thymiques, ostéite frontale interne, etc...

Ces cas, qui posent des problèmes pathogéniques très complexes, ne seront envisagés ici qu'au point de vue du diagnostic.

A. — ÉTUDES DES DIFFÉRENTES SYNDROMES ENDOCRINIENS PROVOQUÉS PAR LES TUMEURS DU CORTEX SURRÉNAL CHEZ L'ADULTE

Parmi les troubles endocriniens on peut distinguer :

- Ceux qui se manifestent par des troubles sexuels : chez l'homme une féminisation, chez la femme un virilisme.
- Ceux qui provoquent des anomalies métaboliques rappelant celles qui ont été décrites par Cushing.

Point n'est besoin d'insister sur le caractère artificiel d'une telle classification. Presque toutes les tumeurs donnant lieu à des troubles métaboliques s'accompagnant de perturbations génitales.

Par contre il n'est pas rare de trouver des syndromes génitaux presque ou tout à fait purs. C'est du reste la règle dans les tumeurs de l'homme avec féminisation. Aussi, nous a-t-il paru que cette division, satisfaisante du point de vue physiologique, devait être conservée pour la clarté de l'exposition.

Nous étudierons donc successivement :

1. — Le syndrome de virilisation chez la femme.
2. — Le syndrome de féminisation chez l'homme.
3. — Le syndrome de Cushing d'origine surrénalienne primitive.
4. — Les cas exceptionnels où une tumeur surrénale aboutit à l'insuffisance.

Ce faisant, nous espérons ne pas trahir la clinique comme le font, à notre avis, les auteurs qui, au nom de la physiologie, proposent des subdivisions encore plus poussées (1).

1. — VIRILISME SURRÉNAL

L'apparition d'une tumeur de la cortico-surrénale chez une femme ou chez une jeune fille après la puberté s'accompagne :

- a) de la régression des caractères sexuels femelles : aménorrhée et dans les cas les plus nets atrophie mammaire voire ovarienne,
- b) de l'apparition de caractères secondaires mâles : pilosité, musculature, voix grave, etc.

On constate assez fréquemment, à côté de ces perturbations sexuelles caractéristiques de la maladie, quelques

(1). C'est ainsi que Cahill distingue :

Des tumeurs avec excès d'androgènes :

Chez la fillette : puberté précoce hétéro-sexuelle à caractère viril.

Chez la femme : masculinisation.

Chez le garçon : puberté précoce iso-sexuelle (enfant hercule).

Des tumeurs avec excès d'oestrogènes :

Chez la fillette : puberté précoce iso-sexuelle.

Chez l'homme : féminisation.

Des tumeurs avec troubles métaboliques :

Dans les deux sexes : S. de Cushing.

troubles de la série métabolique. Ces derniers peuvent nous amener à discuter les limites entre le virilisme surrénal et le syndrome de Cushing lié à une tumeur de la cortico-surrénale. Il y a là une différence avec ce qui se passe, nous le verrons, dans le syndrome féminisme surrénal de l'homme où les troubles sexuels sont isolés. Une autre différence est la fréquence du virilisme plus grande que celle de la féminisation d'origine surrénale chez l'homme.

Les premières observations de tumeurs surrénales accompagnées de manifestations génitales furent faites sur des enfants. Elles étaient d'autant plus frappantes que l'enfant était plus jeune. En 1756 Crooke le premier décrit dans un cas de tumeur surrénale, l'existence d'hypertrichose et d'adipose.

Les cas de tumeurs de l'adulte furent plus tardivement reconnus. Marchand, en 1892, note le rapport entre le virilisme et les altérations surrénales. Bullock et Sequiera, en 1905, montrent la fréquence de l'aménorrhée et de l'hypertrichose dans les tumeurs surrénales. Le premier travail d'ensemble portant sur des tumeurs survenues à différents âges fut celui de M. Apert (3-4) qui, sous le titre : « Hirsutisme et Progéria », groupe les observations présentes avec des cas personnels. En 1912 Gallais (31) présente trois cas personnels de syndrome génito-surrénal et donne une description restée classique du virilisme surrénal, connu depuis sous le nom de maladie de Apert-Gallais. Cependant la description que donne Gallais diffère un peu de ce qui est actuellement admis : il montre simplement l'adjonction de signes masculins aux signes de maturité féminine alors que nous voyons en règle générale une régression de ces derniers.

ÉTIOLOGIE

Le virilisme surrénal est une affection peu fréquente si on s'en tient aux cas de tumeurs vérifiées (S. Hartmann, en 1943, réunit 5 cas), moins rare cependant que le féminisme surrénal de l'homme. L'affection touche, en règle générale, des femmes jeunes ou des jeunes filles aux environs de la puberté. Elle est très rare après 40 ans. H. Schulteitz (55) décrit un cas survenu à 42 ans. L'âge maximum que nous ayons noté est 63 ans (24 bis) mais il s'agit d'un cas exceptionnel. Les tumeurs malignes cortico-surrénales survenues après la ménopause sont d'ordinaire des tumeurs sans manifestations endocriniennes (cf. ce chapitre).

AGE	16	28	22	33	18	16	30	17	22	20	35	38	25	39
Aménorrhée brusque	+							+	+	+				
progress.		+	+	+	+	Pas rég.					+	+	+	+
Morphol. masculine.	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	?
Hirsutisme viril....	++	++	+	+	+	++	++	+	+	++	+	+	+	+
Calvitie							+				+			+
Peau rude et sèche..	?	?	+	?	+	+	?	+	?	?	?	?	++	+
Acné								+					+	
Voix grave.....	+	?	?	+	+	+	+	0	+	+	+	?	?	?
Hypertrophie clitor..	0	0	+	+	+	+	+	?	+	?	?	+	+	+
Atrophie mammaire.	0	0	+	+	+	+	+	?	+	+	?	+	0	?
Instinct sexuel disp..	?	?	+	+	?	?		++	++	0	0	+	+	?
Instinct homosexuel.							+			+				
Musculature mascul..	0	0	0	+	+	+	+	+	?	+	0	++	+	0
Adiposité	+	0	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	+	+
Tumeur surrénale :														
Bénigne	+		+		Bilat.		+							
Maligne				+		+	+	+		+	+	+	+	+
Aberrante		+							+					
Troubles métaboliques surajoutés	Vergetures	0	Diminution de tol. au glucose	0	0	Vergetures	Hypertension Polyglobulie	0	0	Hypertension Glycosurie	Glycosurie Ostéoporse Hypertension	0	Hypert. légère Ostéop. légère	Hypert. légère Ostéop. légère Tol. au gluc. dim.
AUTEURS	APERT	APERT	BROSTER	BOEMINGHANS	CAHILL	DECUING	HAARE	HOLMÈS	KOLODNY	LANGERON	LESCHER	MAUGLAIR	WALTER et KEPLER	WALTER et KEPLER

42	63	13	15	25	56	36	56	61	26	41	42	40	31	27	45	17	34
+	Mé- nop.	0 0	0 0	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
++	+	+	?	+	+	+		?	+	?	+			+		+	+
+	?	+	+	+	+	+		+	+	+	+	?		?	?	+	+
0	?	+	+	+	+	+		+	+	+	+	?		?		+	+
+	+		0	+				+		+	+	?	+			+	+
?	?	?	0	+	+	?		0	+	?	+		+			+	0
?	?		00	++	+	+		0	+	+			+	+	+		
+	0	0	0	0	+	++	+	++			+	+		+			+
+	+	+	+	+	+	+	?	+	+	+	+	+	+	+	+	+	?
hypertension	Glycosurie Hypertension	Hypertension Polyglobulie	0	0	Polyglobulie	Ostéoporose Hyperglycémie	0	Hypertension	0	0	Obésité Hypertension Hyperglycémie	0	0	Obésité Hypertension	0	0	Obésité Ostéoporose Hypertension
SCHUTEITZ	DOUMER	FRIEDGOOD et WIDDEN	G DREYFUS et B. FONTAINE	ANDERSON	FRASER et COLL	FRASER et COLL	TALBOT et BUTLER	CALLOW et CROOKE	CALLOW et CROOKE	CALLOW et CROOKE	WARREN	WARREN	JOHNSON et NESBIT	WALTERS et SPRAGUE	WALTERS et SPRAGUE	KIEFFER et BRONSTEIN	PATTERSON

Nous avons résumé ci-contre les principaux signes caractéristiques dans 31 observations choisies parmi les plus typiques. On pourra ainsi se faire une idée de la fréquence de chacun d'eux. Le tableau clinique du virilisme surrénal est d'ailleurs classique, nous le rappellerons brièvement.

L'aménorrhée est souvent le signe révélateur. Lorsque la maladie survient aux alentours de la puberté les règles n'apparaissent pas, lorsque la maladie débute plus tard, les règles disparaissent brusquement ou, plus rarement, après une phase de dysménorrhée (celle-ci est d'autant plus frappante quand il s'agit d'une femme bien réglée jusque-là, parfois mère de un ou deux enfants). Elle s'accompagne de stérilité pour autant qu'on puisse en juger dans la courte période de l'évolution. Plus tard d'autres symptômes viennent compléter ce tableau de « déféminisation ».

L'atrophie mammaire que les examens nécropsiques préciseront comme une aplasie portant électivement sur le tissu glandulaire. Cette atrophie est inconstante et assez tardive; elle est souvent masquée par un développement de graisse thoracique.

La perte de la morphologie et de l'allure féminine. Les traits du visage s'accusent et s'enlaidissent, les membres perdent leur aspect potelé. L'humeur change et devient autoritaire. Les goûts de la patiente l'éloignent des occupations féminines. Tout attrait pour les hommes disparaît.

Parallèlement à la perte de la féminité, des signes de signification nettement masculine apparaissent.

L'hirsutisme, au premier rang de ceux-ci est, avec l'aménorrhée, le trait le plus frappant. Il paraît être précédé (Gallais) d'une chute passagère des poils. Bientôt se développe un duvet sur la lèvre supérieure, le menton et les joues, obligeant la malade à se raser. La distinction qui a été faite entre la localisation péri-buccale propre à l'hirsutisme surrénal et l'apparition de favoris qui serait d'origine hypophysaire (Belot) ne paraît pas à retenir. La pilosité gagne ensuite les cuisses, les lombes, la région interscapulaire et le sternum en même temps qu'elle s'accuse sur le visage. Au triangle pubien féminin à base supérieure, se surajoute un triangle à sommet supérieur se continuant vers l'ombilic. On constate assez fréquemment une chute des cheveux aux tempes, voire une véritable alopecie fronto-pariëto-temporale donnant à la chevelure un aspect mascu-

lin. Un exemple caractéristique est fourni par l'observation de Doumer (21 bis) dans laquelle un épithélioma trabéculaire cortico-surrénal provoque en quelques mois la masculinisation typique avec calvitie. Dans d'autres cas, au contraire, les cheveux sont très fournis.

La peau perd sa finesse et son velouté et devient rude et sèche, on note souvent de l'acné.

La voix devient grave et masculine par suite d'une modification des ligaments et des cartilages du larynx. La pomme d'Adam saille parfois.

La force musculaire s'accroît. Les femmes peuvent se livrer sans fatigue à de longues marches, à des travaux pénibles. Les muscles sont saillants comme ceux des hommes. Cette hypersthénie musculaire ira en s'accroissant jusqu'à ce qu'elle soit combattue par la cachexie progressive en rapport avec l'évolution de la tumeur.

Une tendance homosexuelle plus ou moins accentuée fait suite parfois à la frigidité simple du début.

Chez les sujets dont la croissance n'est pas terminée, le bassin se redresse, les fémurs se verticalisent.

Les organes génitaux externes se modifient également mais sans jamais simuler un hermaphrodisme, on note seulement un allongement modéré du clitoris qui reste tout à fait séparé du méat urinaire. Les grandes lèvres ont exceptionnellement un aspect pseudoscrotal.

PERTURBATIONS MÉTABOLIQUES ASSOCIÉES

Apert et Gallais avaient déjà noté la fréquence de l'obésité du tronc masquant l'atrophie mammaire et l'accentuation des reliefs musculaires. Il est certain que des troubles métaboliques sont souvent associés au virilisme surrénal, tandis qu'ils manquent dans les cas étudiés jusqu'ici de féminisation chez l'homme. Ils peuvent cependant être totalement absents.

Nous ne ferons que citer ici les principaux symptômes. Ils seront étudiés au chapitre de la maladie de Cushing. Ce sont : une hypertension habituellement modérée, une obésité banale ou du type buffle avec face de pleine lune et vergetures pourpres des troubles du métabolisme hydrocarboné dans quelques cas et que seule met en évidence le plus souvent la courbe d'hyperglycémie provoquée, une polyglobulie, une ostéoporose.

De tels troubles, s'ils sont patents, peuvent passer au pre-

mier plan. On conçoit que tous les états intermédiaires peuvent coexister cliniquement avec la maladie de Cushing de la femme lorsque celle-ci s'accompagne d'hirsutisme. Les rapports entre les deux maladies seront discutés plus loin.

Quant aux troubles du métabolisme des électrolytes, que nous étudierons également au chapitre Cushing, disons dès maintenant que dans le virilisme comme dans les autres syndromes d'hyperfonctionnement cortical ils sont rares et difficiles à mettre en évidence et ne peuvent en aucun cas constituer un élément de diagnostic comparable aux modifications des électrolytes dans la maladie d'Addison.

LES DOSAGES HORMONAUX

De nombreux travaux ont été faits sur l'élimination urinaire des œstrogènes et des androgènes dans les syndromes de virilisation chez la femme par tumeur surrénale.

Disons tout d'abord qu'on ne trouve pas de parallélisme absolu entre l'intensité de la virilisation et la quantité d'hormones émise dans les urines. Cet examen ne semble pas rendre compte de la quantité d'hormones réellement utilisée par l'organisme. Le parallélisme serait plus net avec le degré de malignité de la tumeur.

Les dosages peuvent se faire par des procédés biologiques ou chimiques.

1° DOSAGES BIOLOGIQUES. — Ces méthodes ont l'avantage de doser des produits physiologiquement actifs mais elles ne permettent pas de préciser leur origine gonadique ou surrénale. Par ailleurs ce sont des procédés coûteux et longs qui ne peuvent être employés dans la clinique courante.

Méthodes de dosage :

a) Mesure des androgènes (Gallacher, Petersen et Coll.) on injecte quotidiennement pendant 5 jours à des chapons 1 cc d'un extrait huileux de l'urine à étudier. La longueur et la largeur des crêtes sont mesurées le 1^{er} et le 6^e jour et la moyenne est faite de la croissance obtenue, parallèlement un même nombre de chapons reçoivent 100 grammes d'androsterone ou l'équivalent. Le nombre total d'unité chapon est alors déterminé avec la courbe de Gallacher. *Une unité correspond à 1/20 de milligramme d'androsterone.* Chez la femme normale, jusqu'à l'âge de 40 ans, on trouve, d'après Dingemanse, Borchardt et Laqueur des taux de 40 à 60 unités par litre.

b) Mesure des oestrogènes. On injecte l'extrait urinaire inconnu à dix rates blanches adultes, dix autres recevant parallèlement des injections titrées d'oestrogènes à doses croissantes. Des prélèvements vaginaux sont faits 42, 46 et 52 heures après l'injection. Le test est considéré comme positif quand le prélèvement est dépourvu de leucocytes et contient des agrégats de cellules épithélioïdes, mononuclées. L'activité oestrogénique de l'urine est alors déduite du pourcentage d'animaux à réaction positive après report à la courbe standard. Les résultats sont variables suivant les sujets et chez un même sujet au cours du cycle (oscillant entre 2 et 60 gammas d'oestrone par litre).

Résultats : on constate une augmentation considérable des androgènes dans les tumeurs malignes de la surrénale avec virilisme et parfois aussi des oestrogènes mais même dans ces cas le rapport androgènes/oestrogènes reste toujours anormalement haut. Des chiffres normaux ont été trouvés dans des hirsutismes authentiques non liés à une tumeur maligne de la surrénale. Par ailleurs nous verrons que des taux élevés d'androgènes ont été trouvés dans des tumeurs surrénales avec féminisation chez l'homme.

Nous donnons ci-dessous les chiffres trouvés par différents auteurs.

Androgènes.

Les taux normaux d'androgènes trouvés par différents auteurs ont été les suivants exprimés en milligrammes d'androstérone :

4,2 à 3,6 par jour (Koch).

3 à 6 par litre (Dingenanse et Laqueur).

0,25 à 1 par jour (Patterson et Greenwood).

1,07 à 7,1 par jour (Callow et Emmans).

Au cours des virilismes sans tumeur surrénale des taux de 0,3 - 4 - 9,3 par litre ont été trouvés par Callow, des taux de 1 - 2,5 par litre par Slot dans un arrhénoblastome, des taux de 7,5 à 15 par litre par Dingemanse.

Au cours d'hirsutisme par tumeur maligne de la surrénale une valeur de 48 mg d'androstérone par jour a été trouvée par Koch, des valeurs de 60 à 220 mg par jour ont été notées par Callow et 6,6 seulement par Schultheitz. Des valeurs de 2.200 unités chapons par jour ont été rapportées par Slot, des valeurs de 1.000 à 10.000 par Franck dans 1 cas cités par Soffer.

Gestrogènes.

Les taux normaux sont les suivants, exprimés en gammas d'œstrone :

18 à 36 par jour (Koch)

0 à 20 par jour au minimum à 100 à 120 au maximum (Lin)

4 à 30 par jour (Palmer)

2 à 75 par jour (Dingemanse)

au cours du virilisme surrénal les taux suivants ont été signalés :

170 par litre (Wissenberg et Plates)

10 à 1.300 par litre (Calow)

10 par litre seulement (Schultheitz).

2° DOSAGES CHIMIQUES. — Dosage des stéroïdes génitaux urinaires (6 - 20 - 13 - 30 - 51 - 61 - 64).

Cette méthode a l'avantage d'être plus simple et de pouvoir être utilisée couramment en clinique. Elle a remplacé aujourd'hui dans la plupart des cas le dosage biologique. Par ailleurs elle a l'inconvénient de doser des produits dont certains sont inactifs, physiologiquement.

A) Dosage des stéroïdes mâles ou 17 cétostéroïdes.

Le chiffre des 17 cétostéroïdes est considérablement augmenté dans les cas de virilisme liés à une tumeur cortico-surrénale. Les chiffres trouvés sont en moyenne compris entre 40 et 30 milligrammes par 24 heures. Ils peuvent dépasser beaucoup ce chiffre (1.980 mg par 24 dans un cas de Broster et Jocelyn Patterson). Ils ne sont pas ou sont peu augmentés dans les virilismes d'autre nature, comme en témoigne la statistique suivante due à Soffer.

	Nombre de cas	Quantité normale	Accroiss ^t insi- gnifiant	Accroiss ^t modéré	Accroiss ^t consi- dérable
Virilisme sans at- teinte surrénale.	64	35	24	5	0
Virilisme avec hy- perphasie surré- nale	12	2	1	5	4
Virilisme avec cancer surrénal.	14	1	0	3	10

Fait important : c'est dans le cas de virilisme pur sans signe métabolique notable que s'observent les élévations significatives des 17 C. St. Au contraire dans les tumeurs cortico-surrénales même malignes avec syndrome de Cushing les 17 C. St. sont souvent peu augmentés ou même normaux. Ainsi sur leurs 9 cas Valter et Sprague trouvent des chiffres augmentés (141 et 170 mg), dans deux cas correspondant à des virilismes purs, des chiffres subnormaux ou diminués (oscillant entre 2 et 7) dans 6 cas de syndrome de Cushing, le dernier cas correspondant à une tumeur sans signe endocrinien (voir ce chapitre). Mueller dans 8 cas obtient des chiffres semblables, Friedgood et Widden trouvent 166 mg chez une jeune fille de 13 ans avec virilisme, voix masculine, hypertrophie du clitoris et quelques signes de la série Cushing. A l'intervention on trouve une tumeur maligne. Sur les 166 mg, 83 étaient des α et 83 des β céstostéroïdes.

Peut-on établir un parallélisme entre l'importance de la sécrétion des 17 C. St. et la nature de la tumeur? Il semble bien que oui, Cope affirme qu'un taux supérieur à 50 mg par 24 heures correspond à un carcinome. Ce chiffre peut être retenu à la condition de ne pas le concevoir de manière trop absolue car il existe des exceptions. Basténie a trouvé un taux de 100 mg dans une hyperplasie simple. Gilbert-Dreyfus dans un cas de virilisme pur dû à un adénome trouve à 2 reprises 51 à 53 mg qui tombent à 8 mg après excision de la tumeur (33).

Pour Mueller (47) la limite entre tumeur maligne et bénigne serait autour de 60 mg. Le taux serait le plus souvent supérieur à 25 mg dans les hyperplasies simples.

La détermination qualitative des 17 céstostéroïdes fournit un argument de grande valeur pour le diagnostic de tumeur surrénale. Elle peut être faite par la méthode chromatographique de Mme Dingemans ou par séparation chimique en β -céstostéroïdes (d'origine exclusivement surrénale) précipitant par la digitonine et α -C.S. d'origine à la fois surrénale et testiculaire) ne précipitant pas par la digitonine.

En cas de tumeur surrénale on constate une prédominance de la fraction β (ou encore un clocher élevé sur le sommet II de la courbe de chromatographie alors qu'à l'état normal ce groupe de substance (isoandrosterone et dehydro-isandrosterone) ne représente que 15 % des 17 C. S., 85 % étant représentés par le groupe α et les sommets IV, V, et I de la courbe chromatographique (androsterone etiocholane).

Avec Kepler et Mason on peut considérer qu'une élévation de la fraction β de l'ordre de 50 % constitue une très forte présomption en faveur de l'existence d'une tumeur surrénale.

Après exérèse on assiste à une baisse immédiate de l'excrétion de 17 C. St. Elle tombe au-dessous du chiffre normal, puis remonte lentement au voisinage de la normale pour s'y stabiliser. Toute augmentation rapide au-delà de la normale doit faire craindre l'évolution d'une métastase ignorée. Walters et Sprague ont fait des dosages en série dans 2 cas de virilisme pur par carcinome. Dans l'un le taux qui était à 241 avant l'opération tomba immédiatement après l'opération à 2.1 pour remonter à 10.3 au bout de 4 mois et se stabiliser à 8.6 le 11^e mois, 7.0 le 24^e mois. Dans le second cas le taux tomba de 170 avant l'opération à une valeur inférieure à 1. 2 jours après pour remonter à 6.9, 14 jours plus tard. Dans les tumeurs avec syndrome de Cushing on assiste au même phénomène pour les 11 oxystéroïdes mais alors que la chute des 17 C. St. n'entraîne aucune complication vitale, la chute des 11 est suivie de manifestations post-opératoires d'extrême gravité et difficiles à combattre.

Signalons d'autre part que tous les auteurs qui ont dosé la quantité de 17 C. St. dans la tumeur extirpée l'ont trouvée très faible et on insisté sur l'absence de stockage de l'hormone dans la glande. Bastanie (8) trouve une quantité de 1.6 mg dans une tumeur de 15 g qui correspondait à une élimination journalière de 90 mg.

B) Dosage des stéroïdes femelles ou phénolstéroïdes.

Les phénolstéroïdes correspondent aux oestrogènes et à leurs produits d'élimination tout comme les 17 célostéroïdes correspondent aux androgènes. Leur dosage est basé sur la réaction colorimétrique de Kober. Ils s'expriment en gammas par litre. La précision obtenue n'est pas très grande et la réaction n'est vraiment quantitative qu'au-dessus de 100 gammas. Les taux normaux varient chez la femme selon le cycle menstruel entre 180 et 200 au début et à la fin du cycle et 250 environ dans la phase lutéale. Signalons en passant que les urines de l'homme normal en contiennent 260 gammas soit autant que celles de la femme pendant la phase lutéale.

Au cours des tumeurs surrénales virilisantes les chiffres trouvés sont peu élevés (260 g d'après B. Fontaine et G. Dreyfus) ou même abaissés (160 dans un cas de G. Dreyfus).

Voici quelques valeurs de 17 C.S. urinaires trouvées dans les travaux publiés. Nous avons éliminé les cas où une tumeur cortico-surrénale n'était pas sûre, ainsi que les cas où il ne s'agissait pas à proprement parler d'un virilisme chez la femme adulte.

Auteurs	Age	Nature de la tumeur	17 C.S. totaux en mg/jour	Alpha	Beta	Tableau clinique
2	25	Carcinom. surr. g. (autopsie).	215			Virilisme pur.
30	56	Carcinome surr. (autopsie).	74			Virilisme+erythro- throse+décalcific.
	36	Tumeur maligne enlevée.	19,9			Hirsutims, aménorrhée, obésité, hyperglycémie, décalcification.
60	56		74	51	16	Virilisme.
6	25	Carcinome cortical (3 sem. apr. opér.).	2,3	2,3	0	Virilisme.
		Le même récidive.	367	257	110	
20	61	Cancer surr. gauche.	145 à 120			Virilisme+hypertension+obésité.
20	26	Adénome droit.	25 à 107			Hirsutisme.
		Id. après ex.	25 à 65			Aménorrhée.
		Même malade 4 ans après, adén. gauc.	108			
20	41	Cancer surr. gauche.	76 à 78			Virilisme.
64	42	Cancer surr. droit.	690			Hirsutisme av. augment. de poids, calvitie.
64	40	Cancer.	126			Hirsutisme+obés.
38	31	Cancer surr. droit.	75	19,7	53,3	Virilisme, oligoménorrhée, perte de la libido, augm. de poids.
65	27	Carcinome.	241			Virilisme.
		Id. imm. après ex.	2,1			
		Un mois après.	10,3			
65	45	Carcinome.	170			Virilisme.
		2 jours apr. exec.	1			
		14 jours apr.	6,9			
42	17	Carcinome surr. dr.	90			Virilisme.
8 ^{bis}			52			Virilisme pur.
51	adulte	?	173			Virilisme+syndrome de Cushing.
»	34	?	270			Virilisme+syndrome de Cushing.
	13	Carcinome.	166	83	83	

Talbot, Albright et Coll (voir bibliogr. du chapitre Cushing) ont dosé parallèlement les 11 cortico-stéroïdes chez 4 malades de Thorn présentant des virilismes purs. Ils les ont trouvés normaux dans les virilismes, sauf dans un cas, celui d'un enfant de 3 ans qui ne présentait cependant pas de signes évidents de Cushing. Voici leurs chiffres :

Age	Nature de l'altération surrénale	17 Celost	11 Cort. St.	Valeur normale moyenne 0,22 mg Valeurs extrêmes normales 0,10 à 0,44
16	Hyperplasie vérifiée par interv.	28	0,31	Valeurs extrêmes 0,23 à 0,38
12,5	Hyperplasie non vérifiée.	28	0,25	0,24 à 0,29
26	Hyperplasie non vérifiée.	60-100	0,57	
3	Cancer	830	1,43	

ÉVOLUTION

Elle dépend naturellement de la nature de la tumeur en cause. Dans le cas de l'adénome elle peut être très longue s'il s'agit d'un virilisme pur exempt de troubles métaboliques du type Cushing. C'est une infirmité plus qu'une maladie véritable. Son plus grave inconvénient est alors un retentissement psychique désastreux. Le caractère, déjà difficile de ces malades s'aggrave par suite de la déchéance physique dont elles ont conscience, ceci à l'inverse de ce qui se passe dans le virilisme post-ménopausique.

Après l'excision de la tumeur on assiste à la réapparition des règles, au retour d'un instinct sexuel normal, d'une voix et d'une morphologie féminines. L'hirsutisme diminue généralement, mais il est plus tenace que l'acné et il est fréquent qu'il ne rétrocede pas totalement.

Solfer insiste sur le fait que les malades atteints de virilisme pur supportent mieux l'intervention que les malades présentant un syndrome de Cushing et que la mortalité opératoire est faible, même en l'absence de précautions spéciales.

En cas de tumeur maligne l'élément tumoral passe au premier plan des préoccupations. Le pronostic, beaucoup plus sombre, dépend de la précocité de l'intervention. Si la tumeur reste longtemps encapsulée, les métastases grèvent lourdement le pronostic.

DIAGNOSTIC

Nous n'envisagerons ici que le diagnostic des signes endocriniens.

Il est rare d'avoir à discuter sur un symptôme isolé : une aménorrhée isolée telle qu'on la rencontrerait dans la forme « menstruelle » que Gallais avait individualisée ; — une hyperpilosité isolée évoquant plutôt les hypertrichoses constitutionnelles, familiales ou raciales (femmes-chiens de l'île d'Aïmos) ; — d'hypertrichose post-ménopausique où le processus de déféminisation est dépassé et tend vers un certain degré de virilisation. Rappelons que les tumeurs virilisantes de la surrénale se voient chez des femmes jeunes.

En fait les deux diagnostics qui se posent pratiquement sont : l'arrhénoblastome et le virilisme d'origine hypophysaire.

Les arrhénoblastomes décrites, par R. Meyer sont des tumeurs développées dans les ovaires. L'histogénèse en est encore discutée. Alors que Pick, se rapportant à leur texture le plus souvent tubulaire, les ramène à des canalicules testiculaires rudimentaires logés dans les ovaires par conséquent à une formation hermaphrodite restée latente. Rob. Meyer voit leur origine dans un complexe cellulaire, demeuré de sexe indifférent, des glandes embryonnaires. Les deux sortes de tumeurs donnent lieu à des syndromes de déféminisation et de masculinisation impossibles à distinguer. Cependant les dosages hormonaux tant biologiques que chimiques et notamment les dosages de 17 cétostéroïdes donnent des résultats subnormaux.

Pourtant il faudra toujours s'assurer chez ces malades de l'intégrité des annexes avant d'envisager le diagnostic de tumeur surrénale. Le dernier mot reste souvent à l'intervention exploratrice. On comprend enfin que le diagnostic n'ait pu être qu'histologique dans certains cas de cortico-surrénalomes aberrants développés dans le ligament large (Apert).

Le virilisme d'origine hypophysaire se discute dans les cas, d'ailleurs fréquents, où les troubles génitaux s'accompagnent de troubles de la série métabolique tels que obésité, troubles glucidiques, ostéoporose, vergetures, hypertension, polyglobulie, etc. Le problème est alors de savoir si ces troubles relèvent d'un hyperfonctionnement primitif d'une surrénale tumorale ou hyperplasiée ou d'un hyperfonctionnement surrénal, secondaire à une sollicitation hypophysaire anormale.

Certes le problème peut-être tranché lorsque les examens cliniques et surtout radiologiques spéciaux ou même l'intervention exploratrice mettent en évidence une tumeur d'une surrénale ou au contraire lorsqu'il est possible de déceler une hypertension crânienne.

Dans les autres cas il s'agit d'un problème nosologique fort difficile. Il ne peut être élucidé ni par la nature des troubles ni même par les dosages hormonaux, ni même par l'examen anatomique lorsqu'il montre une hyperplasie d'une ou des surrénales, jointe à des altérations hypophysaires du type hyalinisation des cellules basophiles.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ACHARD et THIERS. — *Bull. Acad. Méd.*, 86, 51 (1921).
- (2) ANDERSON A. F., HAIN A. M. et coll. — Un cas de carcinome surrénal, son diagnostic hormonal, *J. Path. et Bact.*, 55, 314 (1943).
- (3) APERT, — *Bull. Soc. Méd. de Paris*, 12, 501 (1910).
- (4) APERT, — *Bull. Méd.*, 24, 1161 (1910).
- (5) APERT et DUBOST. — *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1421, (4 nov. 1932).
- (6) BAUMANN E. J. et METZGER N. — Dosage colorimétrique et fractionnement des androgènes, *Endocrinology*, 27, 664 (1940).
- (7) BISSEL G. W. et WILLIAMS R. H. — Hirsutisme chez la femme, étude clinique étiologique et thérapeutique, *Am. Méd. Int.*, 22, 773 (1945).
- (8) BLANC et GOLDSTEIN. — *Surgery, Gynecology & Obstétric*, 65, 644 (1937).
- (9) BASTENIÉ P. A. — Virilisme par hyperplasie surrénale, *Am. Soc. Endocr.*, 10, n° 6, p. 663-642 (1949).
- (10) BERTRAND-FONTAINE et Coll. — Le diagnostic et le traitement des états masculinisants chez la femme. A propos de trois cas de chirurgie surrénale. *Mém. Acad. Chir.*, 75, 453-460 (mai 1949).
- (11) BROSTER L. R. — Virilisme surrénal, surrénalectomie partielle bilatérale. *Proc. Royal Soc. Med.*, 41, 196 (avril 1948).
- (12) BROSTER L. R. et JOCELYN PATERSON. — Un cas inhabituel de cancer surrénal, note sur un procédé de dosage. *British Med. Journal*, n° 4555, p. 781-782 (24 avril 1948).
- (13) BROSTER, ALLEN, VINES, PATTERSON, GREENWOOD, MARRIAN et BUTLER. — Cortex surrénal et intersexualité (Londres 1938).
- (14) BROSTER. — *Endocrine Man. A study in the Surgery of Sex* (Londres 1944).
- (15) BROSTER L. R. — Syndrome génito-surrénal. Etude biologique et chirurgicale du virilisme de la féminisation et des états intersexuels. *Médecina*, 3, 35-53 (Buenos-Aires 1942).
- (16) CAHILL G. — Le cancer des surrénales et du testicule. *J.A.M.A.*, 138, n° 6, 415-425 (1948).

- (17) CAHILL G. F., LOEB, KURZROK, STOUT et SMITH. — Tumeurs cortico-surrénales. *Surg. Gynecol. & Obstetric.*, 62, 287 (1936).
- (18) CAHILL. — Le syndrome génito-surrénal et les tumeurs du cortex. *New Engl. J. Med.*, 218-303 (1938).
- (19) CALLOW. — *Lancet*, 2, 563 (1936).
- (20) CALLOW, CALLOW et EMMANS. — *Bioch. Journal*, 32, 1327 (1938).
- (21) CALLOW P. — *Proc. Royal Soc. Med.* 81, 841, 1938.
- (22) CALLOW N. H. et CROOKE A. C. — Diagnostic des tumeurs surrénales, estimation des 17 C. St. urin. *Lancet*, 1, 464 (1944).
- (23) COMBEY. — Hirsutisme et Cushing. *Arch. Med. Enf.* 40, 173 (1937).
- (24) DINGEMANSE, BORCHARD et LAQUEUR. — *Biochim. J.*, 31, 500 (1937).
- (25) DINGEMANSE et LAQUEUR. — *Ndld. Tsch. Geneesk.* 82, 1022 (1940).
- (26) DINGEMANSE et LAQUEUR. — *Ndld. Tsch. Geneesk.* 84, 3287 (1940).
- (27) DOUMER E., GINEST P. J., MERKLEN. — Un cas de virilisme surrénal aigu. *Ann. d'Endocr.* 7, 126-131 (1946).
- (28) DUCUNG. — Hirsutisme surrénal. *Bull. Soc. Fr. de Lutte contre le Cancer*, p. 122 (janvier 1941).
- (29) ELTON. — Virilisme. *Proc. of Roy. Soc. of Med.* 48, 41, 196.
- (30) FAWCETT E., HADFIELD G. et PHILIPS. — Virilisme surrénal. *Bristol Med. Chir. Journ.* 20, 43, 1926.
- (31) FLYNN Richard. — Hirsutisme d'origine surrénale. *The Med. Journ. of Australia*, 1, 11, 1947.
- (32) FORDYCE A. D. et EWANS W. H. — Virilisme surrénal. *Quart. Jour. Med.* 22, 557 (1929).
- (33) FRANK. — *Jour. of Mont-Sinaï Hospital*, 8, 514-519 (1942).
- (34) FRASER et Coll. — Dosage colorimétrique des 17-C. St. urinaires. *Jour. Clin. Endocr.* 1, 234 (1941).
- (35) GALLAIS A. — Le syndrome génito-surrénal. *Thèse Paris* (1912).
- (36) GALLAIS A. — *Revue de gynécologie et de chirurgie de l'abdomen*, 22, 1 (1914).
- (37) GILBERT-DREYFUS, REBOUL H., ZARA M. — Tumeur surrénale droite. *Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* (5 mai 1950).
- (38) GLASS S. J. et BERGMAN. — Syndrome adrénogénital sub-clinique. *Endocrinology*, 23, 625 (1938).
- (39) GRAEFF I., BUNIN J. J. et ROTTINO A. — *Arch. of Intern. Med.* 57, 1.085-1.103 (1936).
- (40) HOLMÈS (G.). — Virilisme avec tumeur surrénale. *Quarterly Jour. Med.* 18, 14, 3 (1925).
- (41) HOWARD J. E. et WATHEHALL M. R. — Virilisme. *Internat. Clin. Séries*, 46, 4, 50 (1937).
- (42) JONSON H. T., NESBIT R. M. — *Surgery*, 21, 184-193 (févr. 1947).
- (43) KUP (Von) J. — Surrénales et hirsutisme. *Endocrinology*, 25, 1-2, 64-73 (1942).
- (44) LANGERON, DECHERF, DANES. — Epithélioma cortico-surrénal, virilisme et hirsutisme, localisation par le pneumo-péritoine et extirpation chirurgicale. *Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris* (mars 1929).
- (45) HODLER. — Surrénales et masculinisation. *Archives d'anat., d'histol. et d'embryol.* 24, 1, 1937.

- (46) KENYON A. T. et Coll. — L'excrétion urinaire des androgènes et oestrogènes dans la gynécomastie. *Journ. Clin. Investig.*, 16, 705 (1937).
- (47) KIEFFER J. H. et BRONSTEIN J. P. — Tumeurs cortico-surrénales. *Journ. of Urology*, 62, 639-645 (5 nov. 1949).
- (48) LIN. — *Chinese Med. Journal*, 57, 141 (1940).
- (49) LUFT R. — Etude de l'hirsutisme, du syndrome de Cushing et de la puberté précoce. *Acta Scandinavia Suppl. CXLIV* (1941). *Acta Scandinavica* 124, 227-251 (1946).
- (50) LUKENS et PALMER. — Le virilisme cortico-surrénal. *Endocrinology*, 26, 6, 941-945 (juin 1940).
- (51) MENCHER R. W. H. — *Jour. of Am. Med. Ass.* 1909 (1938).
- (52) MINZ N. et GEIST S. H. — Cortex surrénal et virilisme. *Journ. of Clin. Endocr.* 1, 316-326 (1941).
- (53) MONASTERIO A. C. — Virilisme surrénalien. *Acta Gynécologica*, 1950, 1, 4, 305-310 (1950) (Bibliogr.).
- (54) MUELLER. — Les dosages des 17-C. St. dans le diagnostic des syndromes cortico-surrénaux. *Nordisk Medicin*, 41, 94, 349-400 (mars 1949).
- (55) OPPENHEIMER B. S., GLOBUS J. H., SILVER S. et SHASKAN. — Virilisme surrénal et Cushing, basophilisme hypophysaire. *Tr. Ass. Physicians*, 50, 371-387 (1935).
- (56) PALMER J. — *Lab. and. Clin. Med.* 24, 643 (1939).
- (57) PATTERSON J. et GREENWOOD. — Le syndrome androgénique. (Londres, 1938).
- (58) PATTERSON J., Mac PHEE I. M., GREENWOOD A. W. — Excrétion des 17-C. St. dans le virilisme. *British Med. Journ.* 1, 35-39 (1942).
- (59) PATTERSON. — Diagnostic des tumeurs surrénales. *Lancet*, 2, 580, 1947.
- (60) RAICE A. E., del CASTILLO E. B. et GAMBIN M. A. — Les 17-C. St. dans le syndrome de virilisation de la femme adulte. *Médecina*, Buenos-Aires, 5, 152-170 (janvier 1945).
- (61) SCHMIDT H. — Le syndrome génito-surrénal. *Wirschows Archiv*, 8, 251, 1924.
- (62) SCHULTEITZ H., WALLART J. et WERTEMAN A. — Etude clinique et et morphologique sur un cas de carcinôme rétro-péritonéal de la surrénale avec virilisme. *Schweitz. Med. Wochenschr.* 25, 435-441 (1944).
- (63) SHEPARDSON et SHAPIRO. — Tumeur surrénale, diabète et hirsutisme. *Endocrinology*, 24, 237-251, 1939.
- (64) SOFFER. — Etude clinique et expérimentale de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal. *Bull. N. York Acad. Med.* 24, 32-50 (janv. 1948).
- (65) SIMPSON, DE FREMERY et MACBETH. — *Endocrinology*, 20, 263 (1946).
- (66) SPIÉGEL. — Tumeur virilisante de la cortico-surrénale chez le cobaye mâle castré. *Wirsch. Arch. f. Path. Anat.* 305, 2, 367-393 (1939).
- (67) TALBOT N. B. et BUTLER A. M. — Hyperplasie cortico-surrénale avec virilisme. *Journ. Clin. Invest.* 21, 559 (1942).
- (68) TALBOT N. B., BUTLER et Coll. — Dosage des 17-C. St. en médecine clinique *Journ. Clin. Endocr.* 724, 2 (1942).

- (69) TIFIERI, GUICHARD A. et ARNULF F. G. — *Lyon Méd.* 43, 441 (1937).
- (70) TUFFIER. — Le virilisme surrénal. *Bull. Acad. Méd. Paris.* 71, 726 (1914).
- (71) VARANGOT J. — Le syndrome de masculinisation chez la femme adulte. *Revue de chirurgie*, pp. 41-51 (janv.-mars 1942).
- (72) WARREN F. L. — Dosage des 17-C. St. dans le diagnostic des tumeurs cortico-surrénales. *Cancer Research.* 5, 59 (1945).
- (73) WALTERS W. et SPRAGUE R. S. — Les tumeurs hyperfonctionnantes du cortex surrénal, étude de 9 cas. *Journ. of Am. Med. Ass.* 141, 10, 653-656 (5 nov. 1949).
- (74) WIJSSENBECK et PLATES. — *Ndl. Tsch. Geneeck.* 84, 1022-1040.
- (75) WILHELM S. F. — L'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale. *The Urology and Cutaneous Review West Palm Beach.* 54, 34-38 (janv. 1950).
- (76) ZAHN J. — L'intersexualité et l'hyperfonctionnement de la cortico-surrénale. *Schw. Med. Wochenschr.* 20, 480-486 (1948).

2. — FÉMINISATION D'ORIGINE SURRÉNALE

Sous cette dénomination il faut grouper les cas où le développement d'une tumeur surrénale chez l'homme adulte se manifeste par l'apparition de caractères sexuels secondaires du type féminin avec régression plus ou moins complète des caractères mâles et le plus souvent avec atrophie testiculaire.

C'est en 1919 que Bittorf (2) décrivit pour la première fois un syndrome de féminisation avec gynécomastie vraie et atrophie testiculaire et qui était dû à une tumeur de la surrénale. D'autres cas ont été signalés depuis, mais ceux qui s'accompagnent d'une tumeur surrénale contrôlée sont extrêmement rares. En 1948 C. N. Armstrong et Y. Simpson (1) en relèvent 8, dont un cas personnel. Il convient de leur ajouter deux autres cas de Pico Estrada (9 bis), un autre, non publié, de W. Scott, rapporté par Wilkins et deux cas différents des précédents in ce que les urines renfermaient de fortes doses de gonadotrophine. Ce sont les cas de Mac Fadzean (7 bis) et de Chambers (4). Enfin Staffieri (12) rapporte, en 1949, chez un jeune homme, une dysembryoplasie maligne à point de départ surrénalien avec gynécomastie.

La maladie atteint des sujets jeunes de même que le syndrome de virilisation surrénale de la femme. Les malades sont âgés de 15, 26, 27, 33, 34, 40, 44, 44, 39, 29 ans.

Fait important, tous ces cas correspondent à des tumeurs malignes dont l'extirpation ne put être menée à bonne fin que deux fois.

Les signes amenant le malade à consulter sont le plus souvent d'ordre glandulaire (5 cas). L'hypertrophie douloureuse des seins est le signe majeur. Dans 3 cas seulement le malade se plaignait aussi de diminution de volume du pénis et des testicules et d'impuissance. Plus rarement ce sont des signes tumoraux qui attirent l'attention : sensation de pesanteur abdominale (3 cas), hémoptisie révélatrice d'une métastase pulmonaire (1 cas).

A l'examen la gynécomastie frappe d'emblée. Holl (5) et Lisser (7) signalent la pigmentation du mamelon et l'hypertrophie des tubercules de Montgomery comme des caractères importants, s'ils existent, pour différencier la gynécomastie vraie d'une simple hypertrophie graisseuse dans les cas où celle-là n'est pas nettement marquée. La palpation en effet renseigne mal sur ce point et la consistance lobulée est difficile à apprécier. La pression fait sourdre parfois un peu de sérosité, exceptionnellement du lait (7, 14). En fait seul l'examen histologique post-mortem a pu affirmer le développement des acini et des canaux galactophores.

L'atrophie des testicules n'est pas constante (4 cas). Elle a pu atteindre la taille d'un pois (2), dans 2 cas l'état des testicules n'est pas rapporté.

La pilosité reste dans la règle de type masculin. Holl relate cependant chez un garçon de 15 ans l'existence d'une pilosité pubienne à disposition transversale féminine (5). Mac Fadden note également une disposition féminine.

La voix est peu modifiée. On n'observe pas en général l'apparition d'une tonalité aiguë, correspondant à la modification vers le grave qui se produit chez la femme atteinte de virilisme.

Le faciès est décrit dans trois cas seulement comme présentant une allure féminine mais dans l'un de ces cas la transformation fut si nette que le sujet devint presque méconnaissable pour ses proches.

La disparition de la libido fut constatée dans 6 cas, les sujets semblant sexuellement indifférents, sans tendance homosexuelle comme cela se voit fréquemment chez la femme atteinte de virilisme.

La peau tend à devenir plus fine. Seul Holl rapporte un cas d'acné avec une dilatation veineuse légère. Bittorf et Pico Estrada signalent une légère pigmentation.

Les signes métaboliques de la série de syndrome de Cushing sont rares ici. Ceci est en opposition avec leur association fréquente dans la virilisation. Aucun de ces malades n'a présenté d'ostéoporose ni d'hypertension. Quatre malades avaient un poids normal, deux avaient maigri. Le malade de Simpson et Joll augmenta légèrement de poids avant de maigrir. Seul le 2^e cas de Holl présente une nette obésité. La courbe de tolérance au glucose fut trouvée légèrement diminuée dans quelques cas.

La numération et la formule sanguine furent trouvées normales dans les cas où elles furent faites. Il en fut de même pour la tension artérielle et les radiographies de la selle turcique.

Le métabolisme de base n'a pas été signalé.

Les dosages hormonaux ont montré, quand ils ont été pratiqués, un léger excès de l'élimination urinaire des androgènes et des 17 cétostéroïdes mais surtout une forte augmentation des oestrogènes et par conséquent une augmentation constante du rapport $\frac{\text{oestrogènes}}{\text{androgènes}}$. Nous avons déjà décrit au chapitre des tumeurs virilisantes les méthodes de dosages hormonaux, biologiques et chimiques. Nous nous bornerons à citer les chiffres rapportés.

DOSAGE BIOLOGIQUES DES OESTROGÈNES ET DES ANDROGÈNES.

- 1^o Cas de Simpson et Joll : androgènes : 25 à 100 unités chapon (la normale est voisine de 20). Oestrogènes : 100 à 6.100 unités rat (normale voisine de 20). Cet excès d'oestrogènes disparut après l'intervention pour réapparaître lors du développement des métastases et atteindre des chiffres énormes au moment de la mort.
- 2^o Cas de Roholm et Teilun : androgènes : 54 à 164 unités chapon. Oestrogènes : 750 à 8.000 unités rat.

DOSAGES CHIMIQUES.

- 1^o Les 17 cétostéroïdes sont trouvés augmentés par Armstrong et Simpson : 34 mg par 24 heures. Ce chiffre s'élève encore après une exploration chirurgicale qui révèle une tumeur inextirpable, 108 mg par Mac Fadzean : 196 mg par 24 heures.
- 2^o Le dosage chimique des oestrogènes montrerait également une augmentation considérable dans les tumeurs surrénales avec féminisation de l'homme si on en juge par les

résultats obtenus dans quelques cas de gynécomastie sans origine tumorale (1 bis). Dans ces cas on a constaté que les phénolstéroïdes peuvent être augmentés (les chiffres obtenus sont très variables pour un même sujet mais peuvent atteindre 350 à 400 gammas au lieu de 260) mais surtout les dérivés d'élimination glycuroniques du prégnañdiol sont grandement accrus : 15 à 20 milligrammes, au lieu de 0 à 5 chez l'homme normal. Le rapport des stéroïdes glycuroniques totaux sur le prégnañdiol glycuronide devient égal à 1 au lieu de 4 chez le sujet normal.

Les réactions des prolans restent habituellement négatives sauf dans 2 observations :

1° Celle de Mac Fadzean concernant un jeune homme de 29 ans qui présentait un syndrome de féminisation typique avec perte de la libido et de l'activité génitale, gynécomastie et morphologie féminine mais sans modification des testicules ni du pénis. On put réussir l'exérèse d'un cancer surrénal gauche de 1.420 g. Après l'opération la libido et l'activité sexuelle reprirent, la barbe repoussa et, fait important, la réaction de Friedmann devint rapidement négative. Le dosage des œstrogènes et des androgènes n'a malheureusement pas été fait dans ce cas.

2° L'autre observation est celle de Chambers, concernant un carcinome de la surrénale droite avec nombreuses métastases et qui aboutit à la mort dans la cachexie. Il n'y avait pas de gynécomastie, ni de féminisation nettes mais les urines contenaient 50.000 unités souris de prolane A pour 100 cm³.

Il est difficile d'interpréter ces cas. Ils semblent montrer que chez l'homme certains cancers de la cortico-surrénale peuvent s'accompagner d'un excès de gonadotrophine. La source des gonadotrophines n'est pas habituellement surrénale mais bien hypophysaire ou encore vient d'un chorio-épithéliome. Chambers signale cependant que les cellules de la tumeur surrénale avaient par places un aspect « qui ressemblait à un chorio-épithéliome ».

D'autre part Moréoner et Mac Callagh rapportent le cas d'une maladie de Cushing due à un adénome de l'hypophyse avec réaction de Friedmann positive. L'excrétion des gonadotrophines disparut après l'énervation des 2 surrénales et l'hémisurrénalectomie droite, sans traitement sur l'hypophyse. Il semblerait donc que la surrénale est parfois l'instrument de la sécrétion d'hormones gonadotropes.

	Age		Perte de la libido	Atrophie générale	Chute de la barbe	Obésité	Dosages androgènes unités par litre	Biologiq. des testostér. unités par litre	17 SCt mg/24 h	F.S.H.	Evolution
1. BITTORF	26	+	+	+	0	0					Mort (métastases)
2. ZUM BUSCH	27	+	?	?	?	0					Mort (métastases)
3. HOLL cas n° 1.....	15	+	?	0	+	0					Mort (inextricable)
4. HOLL cas n° 2.....	44	+	+	+	+	+					Succès opératoire
5. LISSER	33	+	?	?	0	0					Mort (récidive)
6. SIMPSON et JOLL.....	34	+	+	+	+	+	50-100	5.000			Mort (métastases)
7. PICO ESTRADA cas n° 1	30	+	?	0	0	0					Mort (métastases)
8. PICO ESTRADA cas n° 2	41	+	?	?	?	0					Mort (métastases)
9. ROHOLM et TELUN...	44	+	+	+	+	0	5-80	5.000			Mort (métastases)
10. ARMSTRONG et SIMPSON	40	+	0	0	0	0			34 puis 108 196		Mort (inextricable)
11. MAC FAZDEAN	29	+	+	0	0	0		5,3		Friedmann + rég. ap. interv.	Succès opératoire
12. SCOTT	43	+	+	0	0	0				50.000 U souris par cc.	Mort (métastases)
13. CHAMBERS	40	0	0	0	0	0					
14. STAFFIERI	24	+	0	0	0	0					Succès opératoire Avenir inconnu

EVOLUTION.

De l'étude des observations connues on peut dégager les notions suivantes :

L'extrême malignité de ces tumeurs. -- Dans 5 cas la maladie évolua en quelques mois vers la cachexie, soit que l'exérèse n'eût pas été tentée, soit qu'elle se fût avérée impossible après laparotomie (Armstrong et Simpson, Holl, cas n° 1). Tous les cas, sauf le 2^e cas de Holl et peut-être celui de Mac Fadzean, métastasèrent dans le poumon, le foie, les os, les ganglions ou la surrénale opposée.

La plus grande malignité d'évolution se trouve chez les sujets jeunes. Le malade de Roholm et Teilun, qui survécut 5 ans, avait 44 ans.

La régression des troubles génitaux dans les rares cas où l'exérèse fut possible. La deuxième observation de Holl est particulièrement nette à cet égard : diminution de volume des seins qui cessent d'être douloureux, augmentation de volume du pénis et des testicules, retour de l'érection puis de la libido, et enfin des éjaculations, retour de l'aspect viril du faciès. Tous ces troubles réapparaissent dans l'ordre inverse lors des récurrences ou du développement des métastases.

Les chiffres d'élimination urinaire des hormones génitales reviennent à des valeurs normales. Leur augmentation ultérieure est un signe de métastase ou de récurrence locale. Dans le cas n° 2 de Holl et peut-être dans celui de Mac Fadzean il semble que l'intervention ait été curatrice.

Le diagnostic de la maladie repose sur la coexistence de signes tumoraux et de signes de féminisation. Nous n'étudierons ici que les diagnostics soulevés par le syndrome endocrinien, et nous réserverons l'étude du syndrome tumoral pour un autre chapitre.

La gynécomastie ne sera pas confondue avec une hypertrophie graisseuse pré-mammaire. Nous avons vu combien ce diagnostic pouvait être difficile et quel est l'intérêt de la pigmentation du mamelon dans la gynécomastie vraie. Certains auteurs ont jugé utile de faire une biopsie mammaire (Wilkins).

La gynécomastie reconnue, il faudra penser aux autres causes qui peuvent la provoquer : castration, blessure ou infection du testicule, chlorio-épithéliome du testicule dans lequel la réaction d'Asheim-Zondeck est toujours très positive, certaines cirrhoses du foie à une phase avancée, ab-

sorption d'oestrogènes thérapeutiques (traitement d'un cancer de la prostate ou d'une alopecie séborrhéique, ou professionnelle : ouvriers travaillant à la fabrication ou à l'emballage des oestrogènes). Toutes ces causes peuvent donner un syndrome de féminisation avec atrophie de la verge et des testicules.

Enfin des cas de gynécomastie ont été signalés récemment, en dehors de toute atteinte organique et de toute intoxication, chez des hommes soumis à des régimes carencés : soldats américains prisonniers au Japon - Klastkin; civils allemands - Weitz (13). L'altération fonctionnelle du foie ou du testicule serait liée à la sous-alimentation.

L'existence d'un syndrome de féminisation d'origine surrénale étant admise il est important au point de vue pratique de savoir s'il y a tumeur (qui dans tous les cas rapportés a été une tumeur maligne) ou s'il s'agit seulement d'hyperfonctionnement. Ainsi Glass et Bergmann, cités par Soffer, rapportent deux cas d'atrophie génitale et d'augmentation des seins qu'ils attribuent à un « syndrome surrénogénital subclinique ». Nous manquons encore de preuves pour en affirmer l'existence.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ARMSTRONG C. N. et SIMPSON J. — Féminisation due à un carcinome de la cortico-surrénale. *British Med. Journ.*, n° 4555, 782-784 (24 avril 1948).
- (2) BITTORF A. — Tumeur surrénale de l'homme avec féminisation. *Klin. Wochenschr.* 56, 576 (1919).
- (3) BOULEREAU-CAHUZAC-SALVATOR. — Macrogénitosomie et gynandrie, deux tumeurs cortico-surrénales incluses dans le ligament large. *Ann. d'endocrinologie*, n° 2, p. 57-71 (1945).
- (3 bis) BROWNELL K. A., LOCWOD J. E. et HARTMANN. — Gynécomastie par injection d'extrait surrénal. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 30, 783 (1933).
- (4) CHAMBERS W. L. — Cancer de la cortico-surrénale chez un homme avec élimination excessive des substances gonadotropes dans l'urine. *The Journ. of Clin. Endocr.*, p. 451-456 (9 mai 1949).
- (4 bis) DECOURT J. et JAYLE M. F. — Présence de stéroïdes glycosoniques type prégnañdiol dans les urines d'hommes adultes atteints de gynécomastie. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n°s 24-25, p. 806 (1948).
- (4 ter) EDWARDS R. A., SHIMKIN M. B. et SHAVER J. S. — Hypertrophie mammaire provoquée chez un Addisonien par injection d'extrait cortico-surrénal. *J.A.M.A.* 3, 412-414 (1938).

- (5) HOLL G. — Deux cas masculins de tumeurs surrénales avec troubles endocriniens. *Deutsches Zeitschrift f. chir.*, 226-277 (1930).
- (5 bis) KENYON A. T. et coll. — Voir virilisme.
- (6) LÉVY, SIMPSON et JOLL. — Tumeur surrénale avec gynécomastie. *Endocrinology*, 7, 559-565 (1947).
- (7) LISSER. — Tumeur cortico-surrénale de l'homme adulte avec gynécomastie et lactation. *Endocrinology*, 20, 567 (1936).
- (7 bis) Mc FADZEAN A. J. S. — Cancer du cortex surrénal avec féminisation. *Lancet*, 2, 940-943 (1946).
- (8) OSTERGAARD. — Tumeur féminisante du testicule d'origine probablement surrénalienne aberrante. *Journ. Clin. Endocr.*, 7, 438-445 (juin 1947).
- (9) PARKES-WEBER F. — Rapport sur les causes de la gynécomastie. *Lancet*, 1, 1034 (1926).
- (9 bis) PICO ESTRADA O. — Effet féminisants des tumeurs surrénales chez l'homme. *Rev. Méd. de Rosario*, 30, 307 à 319 (août 1940).
- (10) RAMBERT P. — Gynécomastie. *Paris-Médical*, 296 (1946).
- (11) ROHOLM et TEILUM. — Un cas de tumeur féminisante du cortex surrénal. *Acta medica Scand.*, CXI, 190 (1942).
- (11 bis) SIMPSON et JOLL. — Féminisation de l'homme adulte avec carcinome du cortex surrénal. *Endocrinology*, 595-604 (22 mai 1938).
- (12) STAFFIERI J. J., CAMES O. et CID M. J. — Tumeur cortico-surrénale avec gynécomastie, syndrome hypoglycémique, goître hépatosplénomégalie. *J. Of. Clin. Endocr.*, 9, p. 255-267 (1949).
- (13) WEITZ G. — Les causes de la gynécomastie chez l'homme. *Deutsch. Méd. Woch.*, 75, 19, p. 643 (12 mai 1950).
- (13 bis) WILKINS L. — Tumeur surrénale féminisante avec gynécomastie chez un garçon de cinq ans contrastant avec une tumeur vieillissante chez une fillette. Revue de 11 cas de tumeurs féminisantes chez l'adulte. *J. Clin. End.*, 8, p. 111-132 (1948).
- (14) ZUM BUSCH J. P. — Gynécomastie par hypernéphrome. *Deutsch. Méd. Woch.*, 53, 333 (1947).

3. — LE SYNDROME DE CUSHING LIÉ A UNE TUMEUR CORTICO-SURRÉNALE

Dans les précédents chapitres nous avons étudié uniquement les manifestations génitales qui accompagnent certaines tumeurs surrénales. Cette limitation est légitime non seulement par un désir de clarté mais aussi parce qu'il existe effectivement des observations nombreuses de syndromes génitaux purs. Elle est malgré tout artificielle. Il est fréquent que les troubles métaboliques s'associent à un degré variable

au virilisme surrénal. Il est compréhensible qu'on ne puisse élever des barrières cliniques entre les différentes fonctions sexuelles et métaboliques de la cortico-surrénale.

Lorsque les troubles métaboliques prédominent, le tableau réalisé ne diffère en rien, selon les auteurs actuels, de l'ensemble des symptômes réunis en 1932 par Cushing dans le cadre d'une maladie spéciale en rapport avec l'adénome basophile de l'hypophyse.

Dans ce chapitre nous décrivons les cas où un tel syndrome coexiste avec une tumeur primitive de la cortico-surrénale.

Lorsque nous avons rappelé l'histoire des syndromes surréno-génitaux nous n'avons pas fait mention des troubles métaboliques dans un but de clarté. Ceux-ci furent cependant observés par les premiers auteurs entre 1910 et 1912.

Apert considérait l'adiposité comme un élément constant de son syndrome d'hirsutisme surrénalien. Achard dans le virilisme pileux, P.-E. Weil, dans le diabète des femmes à barbe et surtout Launois et Gallais dans le syndrome génito-surrénal avaient décrit, associés aux troubles génitaux, l'adiposité tronculaire, l'hypertension, le diabète et même les vergetures.

En 1932 Cushing attire pour la première fois l'attention sur l'hypophyse au cours de ces états : il rapporte 10 cas autopsiés dont 6 avaient un adénome basophile, 2 un adénome basophile, 2 un adénome non différencié, 2 autres où l'hypophyse n'avait pas fait l'objet de coupes en séries. Il décrit alors une entité nouvelle bien définie anatomiquement et cliniquement qui fait figure de maladie véritable. Il en attribue l'origine à l'hyperfonctionnement des cellules basophiles et interprète les lésions d'hyperplasie et même d'adénomes cortico-surrénaux trouvés dans certains cas comme secondaires à l'hyperproduction de stimulines hypophysaires.

Dans les années qui suivirent, les travaux se succédèrent nombreux. Nous ne rappellerons que ceux qui intéressent la participation surrénale.

L'unité nosologique de la maladie de Cushing fut en effet discutée. Le principal argument était la possibilité de maladies de Cushing avec lésions hypophysaires atypiques, ou sans lésion hypophysaire décelable.

Bauer en 1936 distingue deux formes étiologiques d'un même syndrome : forme primitivement hypophysaire avec basophilisme primitif et hyperépiphrie secondaire plus ou

moins nette; forme primitivement surrénale dans laquelle le basophilisme hypophysaire fait défaut et où l'on trouve une tumeur surrénale.

Maranon, en 1939, allant encore plus loin se fonde sur la fréquence des syndromes de Cushing sans adénome et au contraire d'adénomes basophiles sans traduction clinique décelable pour attribuer à l'hypophyse un rôle contingent et à la surrénale le rôle le plus important.

Les connaissances de plus en plus approfondies au cours de ces dernières années sur la physiologie cortico-surrénale permirent de mieux comprendre ce rôle dans la production des différents symptômes. Elles n'éliminèrent pas cependant une participation hypophysaire soit dans le déclenchement de l'hyperactivité surrénale soit au contraire en conséquence d'altérations secondaires à cette hyperactivité. En faveur d'une telle participation il faut reconnaître la quasi-constance admise actuellement de l'hyalinisation des cellules basophiles décrite par Crooke dès 1935 dans le syndrome de Cushing quelle qu'en soit l'origine. C'est donc actuellement dans un trouble synergique surrénalo-pituitaire que l'on tend à chercher l'origine de la maladie.

Nous avons placé ici ce rappel de l'évolution des idées sur le syndrome de Cushing pour montrer en quoi ce sujet se rattache à l'étude des tumeurs de la glande surrénale et en quoi aussi il la déborde largement. Nous nous bornerons à l'étude des cas où le syndrome endocrinien paraît bien déclenché par une tumeur surrénale primitive contrôlée anatomiquement.

ETIOLOGIE

Les tumeurs de la surrénale avec syndrome de Cushing sont des maladies rares.

On peut estimer que les tumeurs cortico-surrénales entrent environ pour le cinquième dans l'étiologie de ce syndrome. Les autres cas répondent à des hyperépiphories non tumorales dont on discute encore le caractère primitif ou secondaire à une altération de l'hypophyse, ou parfois peut-être d'une autre glande endocrine. Sur 98 cas de maladie de Cushing Thompson et Eisenhardt trouvent dans 22 cas une tumeur surrénale confirmée, dont 6 bénignes et 16 malignes. Soixante de ces malades avaient des adénomes hypophysaires (49 adénomes basophiles, 3 chromophobes, 1 éosinophile, 2 mixtes, 2 malins, 2 fibroadénomes, 1 tumeur non

classée), 3 cas correspondaient à des tumeurs thymiques, 1 cas à un arrhénoblastome. Dans 18 cas aucune tumeur n'avait été décelée.

Si l'on considère également les hyperplasies surrénales plus ou moins diffuses la proportion de syndrome de Cushing avec lésion surrénale est plus élevée. Sur 110 cas autopsiés P. Rambert, en 1947, relève 61 cas avec lésions surrénales soit 55,4 %. Sur ces 61 cas de lésions surrénales 47 s'accompagnent de lésions de l'hypophyse : 30 adénomes basophiles, 13 tumeurs non basophiles, 4 hyperplasies basophiles.

SYMPTOMATOLOGIE

Le début de la maladie est le plus souvent marqué chez la femme par une aménorrhée, dans les deux sexes par une modification de l'aspect physique. Plus qu'une obésité vraie, c'est un aspect pléthorique, une bouffissure de la face qui prend le caractère « lunaire » et devient plus colorée.

Il est plus rare que le début soit marqué par des signes de la série humorale; les signes endocriniens restent longtemps discrets. L'observation suivante rapportée par le professeur Bénard, P. Rambert et Mlle Tissier en est un exemple : femme âgée de 30 ans, hospitalisée pour une tumeur de l'hypochondre gauche. Cette masse, ovoïde, mesure 18×3 cm et descend jusqu'à l'ombilic. Par ailleurs la malade ne signale que quelques troubles digestifs et de l'asthénie. L'examen montre une légère anémie (3.800.000 hématies, 60 % d'hémoglobine). Les leucocytes sont normaux en nombre et en proportion. Il en est de même du médullogramme. Il n'existe aucun changement morphologique net. La tension artérielle est de 11-6, le cycle menstruel est régulier. Les caractères sexuels, le psychisme ne sont pas modifiés. Le diagnostic porté est celui de splénomégalie néoplasique. L'intervention pratiquée le 27 octobre 1943 retire une grosse tumeur adhérente au rein, que l'histologie précise comme un épithélioma cortico-surrénal. Les suites opératoires sont bonnes et la malade engraisse de 6 kg dans les mois suivants. De 1941 à 1946 la malade mène une vie normale, la tension artérielle se maintient aux environs de 12, les règles sont normales.

En octobre 1946, apparition subite d'une coloration rouge des téguments, prédominant à la face et aux extrémités. Peu après une masse est découverte dans le flanc gauche et l'état

général commence à décliner. On constate à l'examen, outre un aspect rubicond du visage et des jambes, quelques vergetures rouges sur l'abdomen, un empatement de la face contrastant avec l'amaigrissement du reste du corps, une éruption acnéique très marquée au niveau du visage, de la poitrine et du dos, une hypertension maximale entre 15 et 22 avec un minimum voisin de 9. La température est irrégulière. A ce moment on ne constate pas de décalcification des os sur les radiographies, pas de trouble de la régulation, pas de trouble de la pilosité, à part un léger duvet sur les lèvres apparu récemment, les règles persistent, le clitoris est normal, le psychisme ne s'est pas modifié, mise à part l'asthénie. Les électrolytes du sang et les protides sont en quantité normale. Les 17 cétostéroïdes ne sont que légèrement augmentés dans les urines.

La mort est survenue en 1947 après plusieurs mois d'une évolution marquée par une fièvre irrégulière et des poussées d'hypertension. L'autopsie montra une récidive locale de la tumeur avec de nombreuses métastases viscérales. L'hypophyse ne montrait aucune formation adénomateuse, pas même un accroissement du nombre des cellules basophiles, mais ces cellules étaient volumineuses, avaient perdu leurs granulations et présentaient l'hyalinisation décrite par Crooke.

Nous voyons donc que dans ce cas un syndrome cushingoïde s'est développé tardivement, paraissant de toute évidence être lié à l'extension d'un processus néoplasique surrénal primitif.

A la période d'état le tableau clinique réalisé peut être absolument identique à celui qui est décrit par Cushing dans les tumeurs hypophysaires. Le diagnostic ne sera donc fourni que par la recherche systématique des signes de masse surrénalienne. Plus fréquemment aux signes ci-dessus viennent s'ajouter des troubles sexuels évidents et notamment du virilisme chez la femme. Ainsi se trouve réalisé un syndrome mixte, plus évocateur que le précédent, d'une tumeur cortico-surrénale. Tous les intermédiaires peuvent se voir entre le syndrome de Cushing le plus pur et ces états mixtes. Aussi ferons-nous une étude analytique des symptômes, en étudiant successivement les troubles non génitaux, communs aux deux sexes, les modifications sexuelles qui peuvent s'y ajouter dans une mesure variable, puis les examens complémentaires destinés à explorer les différents métabolismes.

enfin les dosages des excrétions urinaires d'hormones surrénales.

I. — TROUBLES NON GÉNITAUX COMMUNS AUX DEUX SEXES.

1^o *L'obésité et les modifications des téguments.* L'aspect du malade constitue le signe clinique le plus marquant. Au terme classique d'obésité il vaut mieux substituer l'expression d'aspect pléthorique. En effet, si quelques malades ont pu augmenter de 50 kg en quelques mois, le plus souvent l'augmentation globale de poids est modérée : 10 à 20 kg; il est des cas où le poids total n'augmente pas, ou même diminue. Il s'agit plutôt d'une nouvelle répartition de la graisse dans l'organisme.

Pende a voulu différencier l'obésité plus diffuse et plus modérée des tumeurs cortico-surrénales et l'obésité faciotronculaire et plus considérable des tumeurs hypophysaires. Or aucun caractère, pas même l'évolution plus rapide de l'obésité, dans le premier cas ne permet de les distinguer, elles sont identiques. Leurs caractères sont trop connus pour que nous y insistions longuement.

La face est toujours touchée : arrondie en pleine lune avec bajoues et double-menton, paupières boursoufflées, cou épaissi, surtout en arrière où se voit souvent un amas lipomateux. Les épaules, déjà moins constamment atteintes, ont parfois des masses graisseuses aux régions sus-claviculaires et axillaires; la graisse infiltre la poitrine et masque l'atrophie mammaire habituelle chez la femme. L'abdomen et la racine des cuisses sont souvent respectés, les membres restent grêles.

Les téguments sont fermes, indolents au palper. La peau est rouge violacé, notamment à la face où elle contribue à donner l'aspect pléthorique. Cette rougeur n'est pas en rapport avec l'hyperglobulie qui est trop faible pour l'expliquer. Ce n'est pas non plus une cyanose car il n'y a pas défaut d'oxygénation des globules. Elle semble en rapport avec les lésions vasculaires diffuses. A la face et aux extrémités la peau prend parfois un ton brunâtre bronzé par place ou de façon diffuse. Sur la face, le dos, la poitrine, les fesses on constate des infections cutanées et surtout une éruption acnéiforme. Des vergetures pourpres sont presque constantes au bas du ventre, à la racine des cuisses et des bras surtout. Elles sont disposées parallèlement ou divergent en étoile, dépassant souvent 10 à 15 cm. On ne les confondra pas avec les petites vergetures incolores, banales dans toute obésité.

Cependant la couleur pourpre des stries n'est en aucune façon pathognomonique. A ce niveau la capillaroscopie montre des anses vasculaires plus longues que dans les autres régions et l'examen histologique, une altération du tissu élastique dermique. Albright suggère que ces stries sont dues à une altération du tissu de soutien cutané liée au catabolisme protidique.

Dans le cas d'exérèse de la tumeur on voit disparaître ces modifications et l'obésité. Si la tumeur évolue le malade devient cachectique sans que sa morphologie générale change. Cependant chez la femme, lorsqu'il existe un syndrome de virilisation associé, on constate souvent une modification du visage dont les traits se durcissent, les muscles deviennent plus saillants, tandis que l'esprit du malade peut être changé du tout au tout.

2° *La polyglobulie* dont nous avons fait mention ci-dessus excède rarement 6 millions par mm³. Moellig, cité par Soffer, décrit cependant un cas exceptionnel de tumeur cortico-surrénale où la polyglobulie atteignait 8.194.000. Il s'agit d'une polyglobulie vraie sans modification du volume sanguin. Son origine nous paraît bien surrénalienne car elle cède après exérèse de la tumeur. Il est vrai qu'un centre régulateur de l'hématopoïèse a été décrite au niveau du tubercinérum (Rosenow-Hoff), et que Noble et Shmith ont pu provoquer une polyglobulie chez l'animal par injections d'extraits hypophysaires, mais ce centre agit peut-être par l'intermédiaire de la surrénale. Enfin Selye a montré tout récemment (1950) que sous l'effet de stimulations répétées le tissu surrénalien peut se transformer en tissu hématopoïétique.

3° *L'Hypertension*. — La tension artérielle est élevée dans la plupart des cas de tumeurs cortico-surrénales avec syndrome de Cushing. Elle est habituellement modérée, le maximum dépasse rarement 20. Par contre la minima nous a toujours paru anormalement élevée, entre 11 et 14. Contrairement à ce qui se passe dans les tumeurs de la médullo-surrénale, elle n'a pas en général le caractère paroxysmique. Cependant dans l'observation de H. Bénard et P. Rambert, rapportée ci-dessus, elle était variable. Malgré ces caractères extrêmement banaux, l'hypertension s'individualise dans les tumeurs cortico-surrénales parce qu'elle apparaît chez des sujets jeunes, voire chez des enfants et qu'elle disparaît après une exérèse réussie de la tumeur. Il

est rare qu'elle s'accompagne d'altérations du fond de l'œil et d'insuffisance cardiaque (cas de Oppenheimer et Silver), encore plus rare qu'elle aboutisse à des accidents vasculaires cérébraux (cas de Mainzer chez un enfant de 8 ans et demi), probablement parce qu'elle reste modérée et surtout parce qu'elle ne dure pas assez longtemps, la maladie évoluant en quelques années soit vers la mort, soit vers la guérison par exérèse chirurgicale.

Des cas ont été décrits de tumeurs cortico-surrénales accompagnées d'hypertension sans aucun autre signe de la série de Cushing. Ces formes hypertensives pures nous paraissent extrêmement discutables, soit que l'hypertension ait été très modérée (ainsi dans l'observation du Dumas et Bernay : épithélioma cortico-surrénal, TA 17-8), soit qu'il s'agisse de sujets âgés ou artérioscléreux et que le critère de la chute tensionnelle après surrénalectomie fasse défaut. Dans l'observation de Duvoir une hypertension isolée à 28-15 ne fut nullement guérie par l'ablation d'un adénome. Dans l'observation de Langeron il s'agissait d'une femme de 63 ans, la tumeur surrénale décelée par la radiologie ne fut pas vérifiée anatomiquement, sa nature corticale est douteuse. Dans une autre observation de Langeron et Delcourt il s'agissait bien d'un cortico-surrénalome malin avec une hypertension à 24-10, mais chez ce sujet de 66 ans rien ne prouve que l'hypertension, dont la date d'apparition ne nous est pas connue, fut en rapport avec la tumeur. Dans l'observation de Le Play et Germain il s'agissait d'un homme de 40 ans, scléreux artériel. La T.A. était de 20-8. Le critère de la chute tensionnelle après opération manque également.

Plus impressionnantes que ces faits cliniques sont les constatations expérimentales sur le rôle hypertenseur des stéroïdes corticaux-surrénaux (Selye-Hall), sur l'impossibilité de provoquer chez l'animal surrénalectomisé une hypertension par ischémie ménagée du rein (Goldblatt-Page), alors que l'hypertension est obtenue si on laisse un fragment minuscule de surrénale, ou si on pratique sur ces animaux des injections d'extrait cortico-surrénal. Ces faits ont amené à envisager le rôle du cortex surrénal dans l'hypertension artérielle permanente banale. Nous n'entrerons pas dans le détail de ces travaux physiopathologiques qui dépassent le cadre de cette étude clinique des tumeurs. Signalons simplement que les nombreuses études anatomiques des surrénales des hypertendus (Castleman et Smithwich, Goldzieher, 1909, Aubertin, Ambard, 1939, Sarasow, 1943, etc.) n'ont pas dé-

celé chez ceux-ci d'adénomes cortico-surrénaux ni d'hyperplasies plus fréquentes que chez les sujets normaux; que les dosages des stéroïdes urinaires ne fournissent pas de chiffres plus élevés chez les sujets atteints d'hypertension essentielle; que le surrénalectomies partielles pratiquées chez ces malades ne donnent pas de résultats meilleurs que les autres traitement de l'hypertension.

En conclusion il nous semble que les tumeurs de la cortico-surrénale ne peuvent provoquer l'hypertension que dans la mesure où elles provoquent en même temps l'ensemble du syndrome de Cushing et que le mécanisme encore peu connu de cette hypertension est alors différent de celui de l'hypertension essentielle et des hypertensions obtenues par injection de désoxycorticostérone à forte dose chez l'adisonien ou chez les animaux surrénalectomisés soumis à un régime salé.

4° *L'ostéoporose*. — Elle est un symptôme classique de la maladie de Cushing (dans 61 cas de Cushing rassemblés par Eisenhardt et Thompson, 53 avaient une ostéoporose certaine, 5 montraient des lésions discutables, 3 seulement avaient des os normaux). Mais ce symptôme fut longtemps considéré comme propre à la tumeur hypophysaire. Il n'en est rien. Les lésions osseuses apparaissent aussi fréquemment dans le syndrome de Cushing par tumeur surrénale primitive; la distinction est impossible sur cette base. Soffer, sur 10 tumeurs surrénales avec Cushing, en trouve 9 portant l'ostéoporose à des degrés variables.

Celle-ci se manifeste parfois par des algies de siège quelconque mais surtout lombaire, réveillées par le mouvement et le palper, avec ou sans déformation de la colonne. Plus souvent elle est latente; c'est l'examen radiologique qui découvrira des plages claires, des fractures spontanées, ou encore des images de tuméfaction et de condensation des extrémités internes des côtes, ressemblant en tous points à des fractures de côtes et qui seraient pathognomoniques pour Sussman et Copleman. Une malade de Soffer, âgée de 33 ans, présentait une fracture par tassement des 6^e, 8^e, 9^e vertèbres dorsales et de la 1^{re} lombaire et une fracture de la 3^e côte. Au crâne on constatait des plages claires grossièrement circulaires qui posaient le diagnostic d'une métastase cancéreuse de la tumeur surrénale et qui contre-indiquaient l'intervention. Contre le diagnostic de la métastase on notera le fait que les phosphatases sont normales, tout au moins au

début de la maladie. La calcémie et la phosphorémie sont peu perturbées.

On admet actuellement avec Albright que ces ostéoporoses résultent de l'atération de la matrice protéique des os en rapport avec l'hypercatabolisme protéique. C'est un véritable « amaigrissement de l'os » (Albright) par hypersécrétion surrénalienne d'hormone protéino-glucidique. L'origine parathyroïdienne, autrefois impliquée dans le syndrome de Cushing, n'est plus admise. Il n'y a pas d'hypercalciurie. Le calcium sanguin est normal ou un peu diminué.

5° *Les troubles du métabolisme glucidique.* — Ceux-ci sont constatés moins souvent que l'ostéoporose. Quand ils existent ils sont discrets et souvent seule l'épreuve d'hyperglycémie provoquée les met en évidence. Sur 55 tumeurs et hyperplasies cortico-surrénales Lukens et ses collaborateurs n'en trouvent que 27 cas, soit la moitié, avec perturbation du métabolisme hydrocarboné et comprenant 19 glycosuries et 8 cas où la tolérance au glucose était seulement diminuée. Képler et Wilder sur 8 cas de tumeurs ne trouvent qu'un cas de glycosurie et 4 de diminution de la tolérance au sucre. Shephardson et Shaphiro ne trouvent que 18 cas de tumeurs cortico-surrénales avec diabète dans la littérature en 1939. Soffer sur 10 cas personnels observe 3 cas d'hyperglycémie avec glycosurie légère et 1 cas de tolérance diminuée. Toutes ces statistiques concordent donc pour fixer à un peu moins de 50 % la fréquence des troubles glucidiques et parmi ceux-ci un quart seulement ont une hyperglycémie franche. L'acétonurie est exceptionnelle. Le coma n'a jamais été constaté. Cette hyperglycémie, quand elle existe nettement, est peu modifiée par des doses même fortes d'insuline et par un régime désucré.

Sans entrer dans une étude physiologique détaillée, on comprend comment ce symptôme se rattache à l'hypersécrétion surrénale par néoglycogénèse d'origine protidique. La surrénale interviendrait également pour Wells et Kendall, Ingle et Thorn, Long, en diminuant l'utilisation tissulaire du glucose. Pour ces auteurs en effet l'injection de 11 désydro, 17 hydroxycorticostéroïnes (composé E) à un animal dépancréaté et surrénalo-privé amène une augmentation de la glycémie, sans augmentation parallèle de l'azote urinaire. Ce double mécanisme permet de comprendre la résistance de l'hyperglycémie au régime de l'insuline.

Dans une observation de Sprague et Priestley un cancer

cortico-surrénal donnait comme unique manifestation un tel diabète qui ne céda qu'à l'exérèse de la tumeur.

6° *Troubles divers : ecchymoses, purpura, fragilité vasculaire.* — La fragilité capillaire se manifeste cliniquement par des ecchymoses au moindre choc, ou même spontanées. Le signe du lacet est positif alors que les temps de saignement et de coagulation, les plaquettes et l'indice de prothrombine sont normaux. Là encore il s'agit probablement d'une altération protéique des tissus formant le support des vaisseaux. Pour Freed et Linder il existe aussi une augmentation de la perméabilité capillaire mais ceci est discutable car l'augmentation de perméabilité capillaire se rencontre dans la maladie d'Addison et les extraits cortico-surrénaux la corrigent.

Polyurie. — Une polyurie avec pollakiurie associée à une polydipsie peut se rencontrer. Elle a été mise sur le compte de l'hyperglycémie mais elle peut se voir en dehors d'elle. Soffer en fait dans ce cas une conséquence de l'hyperexcrétion azotée urinaire. ↓

Infections cutanées. Elles sont fréquentes. La plus commune est une éruption acnéique et des comédons sur la partie supérieure de la poitrine et du dos et sur les fesses. Il est possible que ces infections cutanées soient favorisées aussi par l'hypoglycémie. Cependant la sécheresse spéciale de la peau et son aspect rugueux peuvent également être une manifestation de virilisation, ou encore être en rapport avec une destruction protéique à ce niveau.

Asthénie. — Une asthénie avec fonte musculaire plus ou moins marquée, diminution de la créatinine urinaire et augmentation de l'azote urinaire a été décrite dans le syndrome de Cushing. Nous ne l'avons pas trouvé expressément rapportée dans les tumeurs surrénales. Elle s'oppose en tous points à l'hypertrophie musculaire avec augmentation de la force que nous avons rencontrée dans les tumeurs virilisantes. Schématiquement il semble que ces deux états correspondent, le premier à une hyperexcrétion d'hormones protéinoglucidiques, le second à une hyperproduction d'hormones androgéniques d'anabolisme protéique, mais on comprend que dans les états mixtes, les plus fréquentes, ces deux actions se contre-balancent.

II. — TROUBLES DE LA SÉRIE GÉNITALE POUVANT ÊTRE ASSOCIÉS EN PROPORTION VARIABLE.

Chez l'homme on n'observe guère et seulement de façon inconstante, qu'une diminution de volume de la verge et des testicules. L'impuissance est habituelle. Il n'existe pas jusqu'à présent d'observation de véritable syndrome de féminisation associé au syndrome métabolique, pas de gynécomastie.

Chez la femme par contre le syndrome de virilisation associé est très fréquent. Il n'est en rien caractéristique de la tumeur surrénale au cours d'un syndrome de Cushing. Il peut exister lors d'un Cushing par adénome basophile de même qu'il peut manquer totalement en cas de tumeur surrénale. Cependant la coexistence d'un virilisme très intense devra faire suspecter une tumeur surrénale surtout s'il existe une hypertrophie du clitoris qui semble particulière à cette étiologie. Cette dernière en effet se rencontre, semble-t-il, dans un tiers environ des cas de tumeur cortico-surrénale avec Cushing, alors qu'elle est exceptionnelle dans les cas d'adénome hypophysaire. Tous les autres caractères distinctifs et notamment la disposition des poils sont sans valeur. L'atrophie des seins, quand elle existe, est souvent masquée par la graisse. Le caractère peut être agressif et soupçonneux comme dans le virilisme. Quant à l'hypertrophie musculaire et osseuse, elle n'apparaît pas en général car elle est dominée par le syndrome inverse.

III. — ÉTUDE BIOLOGIQUE, MÉTABOLIQUE ET HUMORALE.

Lors de l'examen d'un malade atteint de tumeur cortico-surrénale il est de bonne règle de toujours pratiquer un bilan humoral pour explorer les différents métabolismes, mais disons aussitôt que ces examens apportent peu de renseignements utiles sinon sur l'hyperglycémie ou sur l'augmentation de l'aire du triangle d'hyperglycémie provoquée que nous avons signalée plus haut.

Le cholestérol sanguin, dans les quelques observations où il a été noté, est accru, aux environs de 3 grammes par litre.

Les électrolytes sanguins : a) chlore, sodium, potassium, eau. L'existence dans l'insuffisance rénale chronique de troubles importants des électrolytes est bien connue : diminution du sodium sanguin et du chlore plasmatique ($N = 3$ g), diminution des liquides interstitiels, baisse de la réserve alcaline, augmentation du potassium sanguin ($N = 0,20 \%$), augmentation des chlorures urinaires et diminution du po-

tassium urinaire. Aussi dans les tumeurs hyperfonctionnantes de la surrénale a-t-on cherché à mettre en évidence des modifications inverses. De tels troubles existent mais beaucoup plus discrets et plus inconstants que dans la maladie d'Addison. Soffer a fait une étude minutieuse de ces modifications. Dans 8 cas personnels de tumeurs surrénales il ne les retrouve que 3 fois; il rapporte l'opinion de Wilson, Power et Kepler qui dans 30 cas de syndrome de Cushing, dont 13 par tumeur corticosurrénale, ne trouvent que 3 fois des modifications nettes; enfin il donne la statistique suivante d'après 45 cas de syndromes de Cushing relevés dans la littérature :

--- Natrémie élévation nette : 4 cas, élévation discutables 3 cas, les autres cas normaux.

--- Chlorémie élévation nette: 5 cas, les autres cas normaux.

--- Kaliémie diminution nette: 8 cas, élévation discutable dans 3 cas, les autres cas normaux.

L'alcalose est signalée par Képler, Mac Quarrie, Goldzicher, qui insistent sur le fait que cette alcalose, comme la diminution du chlore, semble en rapport avec la diminution de potassium.

Quant à cette diminution du potassium avec augmentation du sodium il est logique de l'attribuer à une hypersécrétion d'hormone minérale (désoxycortocostérone) par la surrénale. En effet Thorn et ses collaborateurs ont montré que l'injection de désoxycortocostérone provoque la baisse de la kaliémie avec élimination urinaire augmentée. La preuve de l'hypersécrétion de cette hormone dans les tumeurs surrénales et les syndrome de Cushing a été apportée en 1938 par Anderson et Haymaker. Ils montrent que les extraits du sang et des urines de ces malades prolongent la vie de rats surrénalectomisés et provoquent la rétention de sel et d'eau. L'apparition d'une hypopotasémie avec alcalose a été également constatée aux Etats-Unis au cours des traitements de longue durée par l'A.C.T.H. ou par la cortisone. Pourquoi dans ces conditions les malades atteints de tumeurs corticosurrénales ne présentent-ils pas de modification plus marquée des électrolytes et n'ont qu'exceptionnellement des œdèmes? Soffer pense qu'il existe un mécanisme compensateur : transformation de la desoxycortocostérone en excès

en une hormone qui serait inactive sur les électrolytes ou même qui favoriserait l'excrétion d'eau et de sel (comme la 17 hydroxycorticostérone), ou effet de la polyurie dont nous avons signalé la fréquence. Seffer injectant de la désoxycorticostérone et du sérum salé à des malades atteints de Cushing a provoqué non de l'œdème mais une élimination urinaire accrue de ClNa.

b) *Phosphore, calcium* : le calcium sanguin et le phosphore inorganique lorsqu'ils furent dosés ont été trouvés sub-normaux dans la plupart des cas. Dans le cas de Mac Quarrie une légère diminution discutable portait à la fois sur le phosphore et sur le calcium. Dans le cas de Nilsby il y eut diminution passagère de la calcémie, augmentation du phosphore. Ce cas présentait par ailleurs des modifications assez considérable du sodium (3,40 g par litre), du potassium (0,15 g par litre), des chlorures (3,48 g par litre).

Le métabolisme basal enfin apparaît variable : tantôt normal, tantôt un peu augmenté ou diminué. Il est d'ailleurs malaisé à interpréter chez ces malades infiltrés de graisse, et ne traduit pas un trouble thyroïdien.

IV. — ETUDE HORMONALE.

La biochimie, grâce au progrès qu'elle a récemment accomplis, nous fournira des renseignements bien supérieurs à ceux que donne l'étude des électrolytes, en vue du diagnostic des tumeurs surrénales avec syndrome de Cushing. Il s'agit ici de doser la fraction métabolique des hormones surrénaliennes. On utilise dans la pratique non pas le dosage de l'hormone de l'eau et des sels mais le dosage chimique des hormones protéinoglucidiques, c'est-à-dire des 11 oxystéroïdes éliminées dans les urines en 24 heures.

Quant aux stéroïdes génitaux, en particulier les 17 cétostéroïdes, leur augmentation accompagne souvent celle des stéroïdes métaboliques mais elle n'est ni constante, ni aussi forte que celle qui est observée dans le virilisme. Voici en effet les chiffres concordants donnés par différents auteurs. Talbot, Albright, Sulzman et Coll ont, chez des malades de divers services hospitaliers, atteints de Cushing par tumeur ou hyperplasie cortico-surrénale, dosé parallèlement les 11 oxystéroïdes et les 17 cétostéroïdes. Ils donnent les résultats suivants :

(Rappelons que pour ces auteurs les quantités de 11 oxystéroïdes par 24 h sont normales entre 0,10 et 0,44 mg — moyenne 0,22.)

	Sexe	Age	Tableau clinique	Lésion surrénale	17 Cst	11 oxyst Chiffres moyens	Chiffres extrêmes
1	F	33	Cushing	Hyperplasie	14 à 26	2,9	1,8 à 4,9
2	F	20	dep. sans	Hyperpl. gauche	10 à 24	0,8	0,18 à 1,5
3	M	30	Cushing typiq.			1,15	0,27 à 3,72
4	F	38	»	Hyperpl. gauche	10 à 24	0,65	0,27 à 1,02
5	M	31	»	»	15 à 18	1,53	0,9 à 2,38
6	M	30	»	?	23 à 44	1,02	
7	F	29	»	?	?	0,89	
8	F	30	»	?	4,9	5,9	5 à 12
9	M	14	»	Hyperplasie bilatérale	38 à 51	2,95	1,4 à 3,7
10	F	17	»	Hyperplasie de la zone vésiculée	?	0,58	0,52 à 0,63
11	M	35	Gynécomastie, obésité, stries, acné, purpura, pas d'ostéoporose	Tumeur	?	?	
12	F	42	Cushing décalcific. vert. intol. au glucose	Tumeur	3,8	1,3 avant interv. 0,39 après interv. 0,32 après interv.	
						avant interv. 0,36 à 0,79 après interv. 0,16 à 0,30	

Ces auteurs attirent l'attention sur la chute postopératoire du taux des 11 corticostéroïdes dans les cas où la tumeur fut enlevée. Dans les cas où il y avait simple hyperplasie et où l'on se contenta de faire une biopsie, ils observèrent chez trois malades une élévation considérable durant les jours qui suivirent cette exploration. Ainsi chez le malade n° 2 le taux monta à 5 mg puis baissa à 0,15-0,20 après surrénalectomie; chez le malade n° 3 il s'éleva à 4,5 puis redescendit à 0,15; même variations dans le cas n° 4.

Enfin ils notèrent les variations des taux à l'occasion de certaines tentatives thérapeutiques. L'administration de testostérone dans le cas n° 1 provoqua une diminution passagère suivie d'un relèvement à 5 mg qui ne céda qu'à la surrénalectomie. Dans le cas n° 9 un abaissement fut obtenu par un régime hyperprotidique alors que la diète protéïque avait à plusieurs reprises donné une élévation.

Walter et Sprague fournissent des chiffres absolument concordants dans 9 cas de tumeurs surrénales dont 4 seront retenus ici parce qu'ils correspondent à des syndromes de Cushing. On peut remarquer encore que le taux des 17 C. S.

est normal ou même abaissé, que celui des 11 O.S. est élevé puis devient subnormal après une exérèse réussie

Mentionnons pour mémoire que les chiffres de 17 C. S., trouvés dans les cas 2 et 3, correspondant à des syndromes adrénogénitaux par cancer, étaient respectivement de 241 et de 170 mg.

	Age	Sexe	Tableau clinique	Nature de la tumeur surrénale	Date du dosage	17 C.S.	11 O.S.	Métabolisme du sucre
4	24	F	Cushing	Cancer	Av. opération 4 sem. après 5 sem. après 6 mois après	3,5 à 7,3 1,1 1,6	1,101 0,653	Courbe diabétique
6	42	F	Mixte	Cancer	Av. opération Apr. opération	3,2 0,5	1,04 0,438	Courbe diabétique
7	50	F	Cushing	Adénome diffus	Av. opération Imméd. apr. 5 mois après	4,9 à 6,7 0,9 9,6	1,59 0,35	Courbe diabétique Courbe normale
9	32	F	Cushing incomplet	Adénome	Av. opération Imméd. apr.	2,4 2,2	3,31	

Nous concluons donc : 1° que les chiffres de 11 oxystéroïdes sont toujours élevés dans le syndrome de Cushing, que cette élévation n'est pas plus forte qu'il s'agisse de tumeur bénigne, de tumeur maligne ou de simple hyperplasie surrénale; 2° que la quantité des 17 cétostéroïdes au contraire est très variable. Tantôt elle est subnormale, ou très peu augmentée et il s'agit le plus souvent de simples hyperplasies surrénales, *mais il peut s'agir aussi de cancer*, tantôt elle est élevée et lorsqu'elle dépasse 60 mg il s'agit toujours d'un cancer.

Si l'analyse des 17 cétostéroïdes est poussée plus avant on constate, comme nous l'avons vu dans le syndromes surréno-génitaux, que l'augmentation porte avant tout sur la fraction β d'origine exclusivement surrénale et sur le constituant essentiel de cette fraction : la désydroisoandrosterone.

Ces observations de cancer, ayant entraîné un syndrome de Cushing avec élévation importante des 17 cétostéroïdes, montrent que des altérations de la série génitale se surajou-

taient aux signes métaboliques de Cushing, notamment un hirsutisme, s'il s'agit d'une femme, comme c'est le cas général. Dans l'observation rapportée au début de ce travail il n'existait aucun hirsutisme mais il s'agissait d'un homme chez qui les signes génitaux sont beaucoup plus difficiles à interpréter.

EVOLUTION

EN L'ABSENCE D'INTERVENTION :

Dans les syndromes génitaux purs le pronostic vital ne dépendait que de la nature de la tumeur. Ici au contraire le syndrome endocrinien intervient dans le pronostic. Même en l'absence de tumeur maligne la mort est possible en cas d'accident hypertensif : accident vasculaire central, défaillance cardiaque, thrombose coronaire, ou par infection pneumonie, septicémie. La durée de survie en l'absence de tumeur maligne est difficile à fixer. Elle dépend de l'évolutivité du syndrome mais la moyenne semble être inférieure à 7 ans. Il y a donc là un argument en faveur de l'intervention même en l'absence de tumeur.

APRÈS L'INTERVENTION :

Immédiatement. L'exérèse d'une tumeur surrénale avec perturbations métaboliques est grevée d'une assez lourde mortalité du fait des accidents de choc consécutifs, bien spéciaux aux malades qui présentent un tableau de Cushing et en particulier de l'hypertension. Il s'agit d'un collapsus vasculaire qui ne répond pas aux thérapeutiques habituelles et qui apparaît de 6 à 48 heures après l'intervention. Il est remarquable que les tumeurs cortico-surrénales avec syndrome de Cushing s'accompagnent très souvent d'une atrophie du cortex surrénal de l'autre côté. L'exérèse de ces tumeurs peut être suivie de mort rapide contrairement à ce qui se passe après exérèse des tumeurs avec virilisme lesquelles ne s'accompagnent pas d'atrophie hétérolatérale. Il y a tout lieu de penser qu'il s'agit d'une insuffisance surrénale aiguë consécutive à la brusque chute du taux des hormones cortico-surrénales chez un malade qui en possédait un excès avant l'intervention. Le tableau est comparable à celui qui suit la surrénalectomie bilatérale chez l'animal. Les accidents ne se produisent pas après l'exérèse, inévitablement incomplète, des tumeurs malignes qui ont dépassé leur capsule.

On ne note pas au cours de ces accidents de perturbations dans le métabolisme glucidique ni des perturbations importantes du métabolisme des électrolytes et de l'eau qui n'ont vraisemblablement le temps d'apparaître. Quelle que soit la déficience hormonale en cause nous ne disposons actuellement pour prévenir un accident que d'extraits cortico-surrénaux totaux. Ils doivent être administrés à haute dose immédiatement avant l'intervention et après elle jusqu'à ce que tout danger d'insuffisance surrénale ait disparu.

Malgré tout la mortalité reste importante. En 1933 pour Cécil 39 % de décès pour choc postopératoire; en 1937 Lukens à 17 morts sur 40, statistique qui reste au-dessous de la vérité, car elle ne comprend pas que des tumeurs avec syndromes de Cushing. En 1946 Soffer a 3 morts sur 6 opérés malgré l'administration pré et postopératoire d'extraits cortico-surrénaux.

Pronostic d'avenir :

Après l'exérèse réussie de la tumeur on assiste à la disparition rapide de toutes les anomalies qui constituaient le « syndrome » : la peau reprend une teinte normale, les règles reviennent chez la femme, l'obésité diminue, les os se récalcifient, l'hypertension elle-même peut disparaître.

Le pronostic lointain est fonction de la nature histologique de la tumeur. En cas de tumeur maligne, même apparemment encapsulée, le développement ultérieur des métastases est fréquent. Il s'accompagne de reprise des troubles métaboliques.

DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic consiste essentiellement, après avoir reconnu l'existence d'un syndrome de Cushing, ce qui est en général chose aisée, à les rattacher à une tumeur surrénale le plus souvent latente. Nous avons vu qu'on ne peut guère se fonder sur la clinique pour cela et que seule l'association d'un syndrome génital, marqué en particulier chez la femme par l'hypertrophie du clitoris, pourrait faire penser à une tumeur surrénale.

Les dosages urinaires sont également impuissants, quoi qu'on en ait écrit, à trancher la problème. Le taux des 17 C. S. n'est pas élevé dans le cas de syndrome de Cushing pur, qu'il soit dû ou non à une tumeur surrénale. Quant à celui des 11 oxystéroïdes son élévation ne semble pas plus forte en cas de tumeur que dans le cas d'hyperplasie simple si l'on en juge d'après les résultats publiés jusqu'à ce jour.

En définitive c'est la recherche systématique de la tumeur qui seule peut permettre le diagnostic. L'intérêt thérapeutique est suffisant pour qu'on soit autorisé au moindre doute à pratiquer une exploration radiologique complète (cf. chapitre des signes tumoraux) et éventuellement une intervention exploratrice.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Ce n'est que dans le cas où le tableau clinique est fruste qu'on aura à discuter l'existence du syndrome de Cushing.

Soit que, faute d'un examen complet on se contente du diagnostic imprécis d'obésité constitutionnelle, d'hypertension essentielle, d'aménorrhée par insuffisance ovarienne, etc., ou que les signes métaboliques passent inaperçus au cours d'un syndrome génital associé.

Soit qu'on abuse plutôt de la dénomination de syndrome de Cushing en présence d'affections beaucoup plus bénignes :

Obésité banale de gros mangeurs pléthoriques, souvent hypertendus, hypercholestérolémiques et hyperglycémiques. Mais on ne trouve chez eux ni la topographie bien spéciale de l'adiposité, ni le caractère pourpre des vergetures, ni l'ostéoporose, ni l'aménorrhée.

Obésité par rétention d'eau du type Zondeck, localisée surtout à la ceinture pelvienne, accompagnée d'oligurie.

Obésité du syndrome de Babinski-Froehlich, T.A. normale, hypoglycémie.

Obésité avec diabète des femmes androïdes sur laquelle a insisté J. Vague, et qui s'accompagne d'hypertension, d'hyperglycémie, d'hypercholestérolémie, d'hyperpilosité, de développement musculaire marqué avec tendance à l'aspect virago. Mais cette affection se rencontre chez la femme assez âgée contrairement aux tumeurs surrénales, de même que l'adiposité ménopausique qui en est une forme atténuée.

Enfin les dosages humoraux chez ces malades ne montrent jamais de graves élévations de l'excrétion urinaire de stéroïdes surrénaux et les recherches entreprises pour dépister une tumeur restent négatives.

Il importe en effet de rechercher parallèlement les signes tumoraux qui confirmeront le diagnostic de syndrome de Cushing et qui permettront d'éliminer les autres causes possibles de ce syndrome.

La tumeur de l'hypophyse en premier lieu : tumeur baso-

phile surtout qu'on recherchera par des examens du champ visuel du fond de l'œil. Dans ces cas les surrénales sont en général macroscopiquement normales ou parfois légèrement hyperplasées. Il n'y a pas de masse visible à la radiographie après insufflation péni-rénale. Chez la femme présentant un syndrome de Cushing même accompagné de virilisme l'absence de signe radiologique après insufflation et l'absence d'augmentation de l'élimination urinaire des androgènes et d'oestrogènes rendent improbable l'existence d'une tumeur surrénale. Cependant en l'absence de signes de tumeur intracranienne une intervention exploratrice sur les surrénales doit souvent être faite pour exclure l'hypothèse d'une tumeur à ce niveau tant est grande l'importance thérapeutique du diagnostic. Cette intervention peut être complétée par une résection partielle des surrénales si celles-ci s'avèrent légèrement hyperplasiées ou même normales.

Le syndrome de Morcagni-Stewart-Morel ou hypérostose frontale interne métabolique apparaît ordinairement chez la femme aux environs de la cinquantaine. Elle est caractérisée par une hypérostose spéciale qui atteint surtout la table interne du frontal, et parfois s'étendra à l'orbite et au pariétal, augmentation en général symétrique de la table interne et du diploé tandis que la couche externe est rongée. Ces lésions s'accompagnent d'obésité, de virilisme, de diminution de la tolérance au glucose, d'aménorrhée ou de dysménorrhée et parfois d'hypertension. Le diagnostic est habituellement facile du fait de l'âge tardif d'apparition, de phénomènes neurologiques de compression (cépalées, anosmie, hémianopsie, voire hémiplegie) de l'absence de perturbation dans l'élimination des 17 C. S. et surtout de l'image radiologique caractéristique.

Le syndrome de Gunther-Spitz se manifeste par l'obésité accompagnée d'hypertension, polyglobulie importante et aménorrhée jointe à des accès de narcolepsie. Une encéphalite basilaire a souvent été incriminée à son origine. De tels syndromes ainsi que les obésités diencephaliques, type syndrome de Marbourg peuvent être pris pour une maladie de Cushing d'origine purement hypophysaire. Elles seront peu discutées en pratique devant les cas avec tumeurs surrénales qui nous intéressent ici.

Des tumeurs thymiques ont pu parfois donner lieu à un syndrome impossible à différencier cliniquement du Cushing (Leyton, Turnbull et Bratton). Le diagnostic repose sur la constatation de la tumeur thymique. D'ailleurs dans les cas

étudiés par ces auteurs et cités par Soffer il existait également une hyperplasie cortico-surrénale.

Quant aux tumeurs virilisantes de l'ovaire ou arrhénoblastomes, que nous avons discutées dans les syndromes génitaux purs, elles ne posent guère ici de problème, étant donnée l'absence de troubles métaboliques. Rappelons que l'élimination urinaire des 17 C. S. peut être augmentée.

Finalement il reste un certain nombre de cas non négligeables où aucune lésion ne peut être mise en évidence. On ne devra s'en tenir à cette conclusion qu'après un examen complet comportant notamment une intervention exploratrice sur les surrénales.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ALBRIGHT F. — Le syndrome de Cushing. *Hervey Lectures*. 38, 123-186 (1942-43).
- (2) ALBRIGHT. — Progrès récents dans l'étude des hormones. *Acad. Press, Inc. N.Y.* 1, 293 (1947).
- (3) ALBRIGHT F. — Syndrome de Cushing interprété comme hypercorticosurrénalisme aboutissant à l'hypernéoglycogénèse, résultat du traitement par le propionate de testotérone. *J. Clin.* 1, 375-384 (1941).
- (4) AUZÉPY. — *Gazette des Hôpitaux*. 109, 15-29, 1534 (1946).
- (5) BAUDOUIN, Mme LECOMTE et DREULLE. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 384-389 (1940).
- (6) BAUER J. — Qu'est-ce que la maladie de Cushing? *Schweitz Méd. Wochens.* 17, 938 (1936).
- (7) BÉAN et BENSON. — Tumeurs de la surrénale. *Am. J. Surgery*. 75, 4, 589-596 (avril 1948).
- (8) BELLOTE A. — Syndrome de Cushing et ses rapports avec le basophilisme hypophysaire. *Thèse Paris* (1937).
- (9) BÉNARD H., RAMBERT P., BLUM P. et Mlle TISSIER. — *Bull. et Mém. de la Société Médicale Hôpitaux de Paris*. 62, 439-445 (1946).
- (10) BÉNARD H., RAMBERT P., BLUM P., TISSIER. — Maladie de Cushing et altérations hypophysaires. *Sem. des Hôp.*, 1326-1330, (1947).
- (11) BÉNARD H. et RAMBERT P., Mlle TISSIER-GAULTIER. — *Paris-Médical*. 37, 377-392 (1947).
- (12) BERBLINGER. — La maladie de Cushing, hypertitutarisme basophile. *Schweitz Méd. Woch.*, 1159-1160 (1943).
- (13) BERTRAND-FONTAINE Th. et SYLVAIN-BLONDIN M. — Voir bibliographie du virilisme.
- (14) BÉTUEL. — Deux cas de tumeurs corticales de la surrénale. *Thèse Paris* (1945).
- (15) BINET Z. et WELLER G. — Synthèse du Glutathion par la surrénale. *Paris-Médical*, 26-31 (1933).

- (16) BISHOP P.M.F. — La signification clinique du dosage de stéroïdes urinaires. *J. Endoc.* 5, n° 5 Spil. LXXXI-LXXX, VII (1948).
- (17) BROSTER. — Cf. bibliographie du virilisme surrénal.
- (18) BUCHLER. — Cushing par tumeur surrénale. *Schweitz Méd. Woch.* 76, 477 (1946).
- (19) CACHERA R., RUBENS-DUVAL A. et SHERRER. — Syndrome de Cushing avec basophilisme hypophysaire, transformation hyaline de Crooke et hyperplasie maligne de la médullosurrénale.
- (20) CAHILL, MELLICOW et GARBY. — Tumeur cortico-surrénale avec Cushing. *Surg. Gynec. & Obstetric.* 74, 281-305 (1942).
- (21) CAHILL, MELLICOW et GARBY. — Cushing par tumeur surrénale. *Surg. Gynecology & Obstetric.* 74, 281 (1942).
- (21 bis) — CALLOW et CROOKE. — Cancer de la surrénale avec syndrome de Cushing. *Lancet*, 464-465 (1944).
- (22) CASTEL. — Contribution à l'étude de la maladie de Cushing. *Thèse Nancy*, n° 64 (1938).
- (23) CAUSSADE, NEIMANN, SIMONIN. — Maladie de Cushing par adénome cortico-surrénal chez un nourrisson de dix mois. *Bull. de la Soc. de Péd. de l'Est* (mai 1949), et *le Nourrisson* (mai-juin 1949).
- (24) CLÉMENT R., DELON J. — Syndrome de Cushing. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 316 (1943).
- (25) CLÉMENT R., DELARUE J., CALLEROT J. et HARTMANN. — Syndrome de Cushing, Epilogue. *Bull. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 20 X, p. 346 (1944).
- (26) COELHOE. — Physiopathologie syndrome de Cushing. *Rev. Luso Espanohola de endocrin. et nutriaco*, Lisboa (1949).
- (27) COSTE F., Mlle TISSIER et TOURNEUR R. — Syndrome de Cushing avec volumineuse tumeur hypophysaire latente. *Sem. des Hôp. de Paris*, n° 20, 1331-1334 (1947).
- (28) COTTLER. — Le cancer du cortex surrénal, relation d'un cas avec survie de cinq ans et disparition de l'hypertension. *J. of Urol.* 60, n° 3, 363-370 (septembre 1948).
- (29) CROOKE. — Les désordres endocriniens associés au syndrome de Cushing et au virilisme. Présentation d'un cas inhabituel. *J. Clin. Endocr.* 7, 787-794 (1947).
- (30) CUSHING H. — Adénomes basophiles de l'hypophyse et leurs manifestations cliniques. *Bull. John. Hôp. Hosp.* 50, 1937 (1932).
- (31) DECOURT J., BRAULT A. et BASTIN R. — Troubles de la régulation hydro-chlorurée dans la maladie de Cushing. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 192 (1943).
- (32) DECOURT J., GUILLAUMIN Ch. et BOUTIER D. — Virilisme, obésité, hypertension, augmentation du Cl. et du sodium dans les globules et le plasma. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 163 (1947).
- (33) DOREMAN R.L., WILSON H.M. et PETER J.P. — Diagnostic différentiel du syndrome de Cushing. *Endocrinology*, 27, 1, 15 (1940).
- (34) DUVOIR M., BLONDIN S. — Ablation d'un adénome cortico-surrénal chez une hypertendue. *Bull. Soc. Méd. Hop. Paris*, Nos 8, 9, 10, 101-102.
- (35) ENGSTROM W.W., MASON H.L. et KEPLER E.J. — Excrétion des 17-C. St. neutres dans les tumeurs du cortex. *J. Clin. End.* 4, 152-155 (1944).

- (36) ELLIOT et SHALLARD. — Syndrome de Cushing par cancer surrénal gauche. *Med. J. Australia*, 1, 390 (1938).
- (36 bis) FRASER, FORBES, ALBRIGHT et Coll. — Cancer de la cortico-surrénale avec syndrome de Cushing. *J. Clin. Endocr.* 1, 234-250 (1941).
- (37) GILBERT-DREYFUS. — Le problème de la maladie de Cushing. *Semaine des Hôpitaux*, 38, 1647 (1949).
- (37 bis) GODON C. — Le syndrome de Cushing. *Le Scalpel* (Bruxelles). 103, 9, 237-245 (1950).
- (38) GOLDZIEHER M. A. — Syndrome de Cushing, diagnostic et traitement. *Clinics*, 1, 1069, 1114 (févr. 1943).
- (39) GRAVELEAU. — Physiologie du cortex surrénal, le syndrome de Cushing, syndrome d'hyperfonctionnement cortico-surrénal *Thèse Paris* (1949), bibliographie.
- (40) HARE, ROSS et CROOKE. — Cushing par cancer cortico-surrénal, hyalinisation des cellules basophiles *Lancet*, 2, 118 (1935).
- (41) HARTL. — A propos des tumeurs de la cortico-surrénale, une observation de tumeur chez une jeune fille avec virilisation et Cushing. *Der Krebsartz*, 178-182 (5 mai 1948).
- (42) HARTMANN S. — Hirsutisme et maladie de Cushing. *Thèse Paris* (1944).
- (43) HAYMAKER W. et ANDERSON E. — Le syndrome d'hyperfonctionnement surrénal, syndrome génito-surrénal et syndrome de Cushing. *A Review the New-York Intern. Clinics*, 4, 244 (1938).
- (44) JOHNSON H. T. — 17-C. St. et tumeurs du cortex surrénal.
- (45) KÉPLER E. J., DOCKERTY M. B., PRIESTLEY J. T. — Tumeur du type cortico-surrénalien de l'ovaire associée à un syndrome de Cushing. *Am. J. Obstétr. Gynéc.* 47, 43-62 (janvier 1944).
- (46) KÉPLER E. J. et MASSON H. L. — Stéroïdes urinaires et diagnostic des tumeurs et de l'hyperplasie cortico-surrénale, isolement et étude quantitative. *J. Clin. Endocrinol.* 7, 543, 38 (1947).
- (47) KEPLER et WILDER R. M. — Troubles du métabolisme des hydrates de carbone dans les tumeurs cortico-surrénales. *Acta Medica Scandinavica*, 90, Suppl., 87 (1938).
- (48) KÉPLER E. J. et Coll. — Un cas de tumeur cortico-surrénale avec syndrome de Cushing, études métaboliques et considérations physiologiques. *J. Clin. Endocr.* 8, 499-532 (1948).
- (49) KIEFFER J. H. et BRONSTEIN I. P. — Tumeur de la cortico-surrénale. *J. of Urol.* 62, 5, 639-645 (nov. 1949).
- (50) LANGERON L., FOURNIER (A.), GARD (L.) et NOLF (V.). — Hirsutisme et hypertension dues à une tumeur du cortex surrénal. Mort après excision par insuffisance surrénale, absence de l'autre surrénale. *Ann. d'Endocrin.* 6, 101-104 (1945).
- (51) LESCHER et ROBB-SMITH. — Syndrome de Cushing par tumeur surrénale. *Quart. J. Méd.* 4, 23, 1935.
- (52) LICHTWITZ A., BARBIER P., MOUTON M. — Les 17-C. St. Dosage signification valeur. *Sem. des Hôpitaux*, n° 35 (sept. 1947).
- (53) LICHTWITZ A., LAMOTTE-BARILLON S., DELAVILLE M. et PANTALÉON J. — Notions récentes sur le métabolisme des hydrates de carbone, rôle de l'hypophyse, rôle de la cortico-surrénale. *La Semaine des Hôpitaux*, n° 48 (1948).

- (54) MAC QUARRIE J., JOHNSON R. M., ZIEGLER R. M. — Modifications des électrolytes plasmatiques dans le domaine hypercortico-surrénal en opposition avec ceux de la maladie d'Addison. *Endocrinology*, 21, 762.
- (55) MADDOX K., FLYNN N. R. et DAY E. — Syndrome de Cushing dû à un carcinome du cortex surrénal. *The Med. Journ. of Austr.*, Sydney, p. 113-149 (23 juillet 1949).
- (56) MARANON. — *Annales d'Endocrinologie*, 1, 241-256, 1939.
- (57) MASON et KEPLER. — Isolement des stéroïdes urinaires au cours des tumeurs cortico-surrénales. *The J. of Biolog. Chem.*, CLXI, p. 235 (nov. 1945).
- (58) NILSBY I. — Un cas de syndrome de Cushing avec tumeur maligne de la surrénale sans symptôme de virilisme. *Nordisk Medic.*, 28, 2371-2382.
- (58 bis) PICKERT. — Syndrome de Cushing réalisé par un cancer primitif du cortex surrénal. *Deutsche Med. Woch.* 73, 25, 289-291 (1948).
- (59) REINHERTZ et SCHULER. — Syndrome de Cushing par cancer surrénal, hypophyse normale. *Klin. Wochenschr.*, 17, 849 (1938).
- (65) SELVE H. — Atrophie compensatrice des surrénales. *J. of Am. Med. Ass.* 115, 2246-2252 (1940).
- (61) SHEPHARDSON H. C. et SAPHIRO E. — Le diabète des femmes à barbe. *Endocrinology*, 24, 237-252, 1939.
- (62) SOFFER L. J. — Manifestation clinique de l'hyperfonctionnement cortical. *Bull. N.-York Acad. Méd.* 24, 32-50 (janv. 1948).
- (63) SPRAGUE R. G., PRIESLEY J. T. et DOKERTY M. B. — Tumeur cortico-surrénale avec diabète sucré sans autre manifestation endocrinienne.
- (64) SUSMANN R. L. et COPLEMAN B. — Syndrome de Cushing, aspect radiologique des os. *Radiology*, 39, 288-292 (1942).
- (65) TALBOT N. B., ALBRIGHT F. et Coll. — Excrétion des 11-oxy-stéroïdes chez les sujets normaux et pathologiques. *Jour. Clin. End.* 7, 331-350 (1947).
- (67) THOMPSON et EISENHARDT L. — Considérations sur le syndrome de Cushing. *J. Clin. End.* 3, 445-452, 1943.
- (68) VENNING E. H. et BROWN J. S. L. — Excrétion des stéroïdes glyco-géniques dans diverses endocrinopathies. *J. Clin. End.* 7, 79-101 (1947).
- (69) VERZAR. — Action sur le métabolisme de l'hormone cortico-surrénale. *Schweitz. Med. Woch.*, 468-476 (6 mai 1950).
- (70) WALTERS W., KEPLER E. J. — *Annals of Surgery*, 107, 881 (1938).
- (71) WALTERS W. et SPRAGUE. — Syndromes cortico-surrénaux. *Am. J. Méd.* 100, 670 (1934).
- (72) WALTERS et SPRAGUE. — Les tumeurs hyperfonctionnantes du cortex, étude de 9 cas. *Jour. of Am. Med. Ass.* 141, 10, 653-656 (nov. 1949).
- (73) WARREN F. L. — Dosages des 17-C. St. dans le diagnostic des tumeurs du cortex. *Cancer Research*, 5, 220-226 (1945).
- (74) WILHELM S. F. et GROSS S. — Ablation chirurgicale d'un adénome surrénal avec disparition du syndrome de Cushing.

4. — TUMEURS AVEC INSUFFISANCE SURRÉNALE

Ces cas sont peu fréquents, leur importance est beaucoup moindre, ils constituent plutôt une curiosité. La possibilité d'une étiologie tumorale de l'insuffisance surrénale est classique. Addison l'admettait; mais par la suite Greenhow (5) et tous ceux qui étudièrent la maladie d'Addison insistèrent sur la rareté de son origine tumorale. Winkler (8) en 1909 dans son ouvrage sur les tumeurs de la surrénale décrit deux observations de maladie d'Addison mais en attribue les symptômes à l'atteinte du tissu chromaffine et des paraganglions.

a) *Les tableaux d'insuffisance cortico-surrénale chronique.* — L'observation anatomo-clinique la plus typique, semble être celle de Rimbaud (7 *ter*). Chez un homme de 45 ans s'installe en deux mois une asthénie invincible avec conservation de l'appétit, pigmentation de tout le corps et taches muqueuses; tension 9,5-6. En quelques semaines la maladie évolue vers la cachexie. L'autopsie montre une prolifération épithéliale bilatérale à type d'adénome malin, ayant entraîné une nécrose complète de la glande droite et ayant peu touché au contraire la glande gauche.

Deux cas par adénomes sont rapportés par Puech, Rimbaud et Dufois (7 *bis*) et par Laederich, Mamon et Beauchêne (5 *bis*). Ils présentaient une pigmentation cutanéomuqueuse et de l'hypotension. La mort résulta de complications infectieuses. Dans les deux cas on trouva un adénome bilatéral qui avait détruit la zone fasciculée?

Cawadias (4) rapporte un autre cas, dû à un cancer, chez un homme de 34 ans. Le début, insidieux se manifesta par de l'asthénie, de la dépression mentale, des vomissements fréquents sans atteinte digestive d'après divers examens radiologiques, une hypotension à 5,5-3,5 une pigmentation cutanée et muqueuse qui amena le diagnostic de maladie d'Addison. On notait en outre une anémie hypochrome. Par contre le sucre et les électrolytes restèrent toujours dans les limites de la normale et fait surprenant, une fièvre au long cours persistait. Au bout d'un an d'évolution l'insuffisance surrénale se précipita. Seuls les extraits cortico-surrénaux totaux à haute dose joints aux injections de sérum salé améliorèrent le malade tandis que la désoxy-corticostérone restait peu active. Au bout de 5 mois malgré ce traitement, une

poussée terminale avec coma survint. La température n'avait pas cessé d'être élevée. L'autopsie montra un cancer de la surrénale gauche avec des plages étendues de nécrose et des îlots de sclérose. La surrénale droite était réduite à une masse déchiquetée et nécrotique et contenait des cellules d'aspect analogue à celles de la surrénale gauche, probablement métastatiques.

Une autre observation due à Mac Gavack (7) est plus intéressante encore. Un cancer de la surrénale gauche entraîne chez une femme de 29 ans une virilisation avec aménorrhée et hirsutisme. Depuis un an on notait de plus une pigmentation de la face dorsale des mains et des avant-bras. A l'examen on trouve de l'asthénie, des troubles digestifs, la tension est à 8,5-5,5, la glycémie à 5,53 avec très forte tolérance au glucose. La palpation permet de sentir dans l'hypochondre gauche une masse de la taille d'un pamplemousse que la pyélographie localise mais qui se révèle inextirpable. Une biopsie est cependant faite qui révèle une carcinome anaplastique. L'autopsie fut refusée mais l'examen clinique avait révélé une préastase hépatique. La constatation d'une telle fièvre, souvent ondulante, est très anormale au cours d'une maladie d'Addison. Elle doit faire suspecter une origine tumorale.

Les tableaux d'insuffisance cortico-surrénale aiguë sont plus fréquents, semble-t-il. Elles se produisent soit, comme nous le verrons, après surrénalectomie pour syndrome de Cushing, soit spontanément par cancer d'une surrénale avec atrophie de l'autre.

Un autre cas de Mac Gavack entre dans cette catégorie. Il s'agit d'une femme de 38 ans chez qui se développa d'abord un syndrome virilisant complet : aménorrhée, disparition de la libido, atrophie mammaire, hypertrophie du clitoris, aspect masculin du corps. Des signes de métastase apparurent ensuite : dyspnée, hémoptysie, fièvre, épanchement pleural. Peu après se forma un tableau d'insuffisance surrénale aiguë avec asthénie extrême, hypotension, augmentation de la tolérance en glucose et précéda de peu la mort dans la cachexie. L'autopsie montra un cancer de la surrénale droite pesant 1.990 g. La surrénale droite était modérément atrophiée.

Ces deux observations de Mac Gavack montrent qu'il peut exister des tumeurs sécrétant en abondance des stéroïdes génitaux et détruisant la sécrétion des hormones métaboliques.

Deux autres observations montrent l'apparition d'une

insuffisance surrénale au cours de cancers développés à bas bruit et ne présentant au début aucun signe d'hypersécrétion. Ce sont celle de Gawadias et Gaillard en 1908 et celle d'Anderson (1) en 1930. Dans cette dernière la glycémie était tombée à 0,40 au cours du coma terminal. Dans les deux cas fut trouvé à l'autopsie un cancer détruisant tout le tissu glandulaire d'une surrénale, l'autre surrénale étant atrophiée.

Le diagnostic étiologique de ces cas d'insuffisance surrénale est en général rendu facile par le fait qu'il s'agit toujours de tumeurs avancées, souvent palpables, avec métastases. On n'aura donc pas à discuter longuement la maladie d'Addison par tuberculose, ou l'atrophie surrénale non tuberculeuse. Il y aurait des cas exceptionnels de syndromes d'Addison par phéochromocytome malin (6) ou par cancer métastatique de la surrénale. Leur intérêt pratique est très minime.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ANDERSON A. B. A. — Tumeurs de la surrénale avec hypoglycémie fatale. *Am. J. Méd.* 43, 71 (1930).
- (3) BICKNILL F. — Maladie d'Addison due à une tumeur maligne du plexus solaire. *Brit. Med. J.* 2, 206-207 (1934).
- (4) CAWADIAS A. P. — Cancer cortico-surrénal avec syndrome addisonien et fièvre ondulante. *J. Clin. Endoc.* 6, n° 7, 505-514 (juillet 1946).
- (5) GREENHOW E. H. — La maladie d'Addison. *Croonian Lectures*, London, Longman (1875).
- (5 bis) LAEDERICH, MAMON, BEAUCHESNE. — Sclérodermie cachectisante, lésions pluriglandulaire avec adénome cortical. *Soc. Méd. Hôp.*, p. 1652 (1932).
- (6) MAC GAVACK Th., BENJAMIN J. W., SPEER F. D. et KLÓTZS. — Parangangliome malin simulant un cancer de la cortico-surrénale avec insuffisance surrénale.
- (7) MAC GAVACK Th. — Cancer de la cortico-surrénale avec et sans masculinisation. *Endocrinology*. 26, 396 (1940).
- (7 bis) PUECH, RIMBAUD et DUFOIX. — Insuffisance surrénale aiguë, adénome des deux glandes. *Soc. Sc. Méd. Montpellier* (19.2.1932).
- (7 ter) RIMBAUD F. — Syndrome addisonien à évolution rapide. Epithélioma du cortex surrénal. *Soc. Méd. Hôp. Paris*, p. 403 (1933).
- (8) WINCKLER Carl. — Les excroissances des surrénales. Gustav Fisher (1909).

B. — ÉTUDE DES MANIFESTATIONS D'ORDRE TUMORAL AU COURS DES CORTICO-SURRENALOMES

Les signes se rapportant à la masse tumorale sont sans parallélisme avec la nature et l'intensité des troubles endocriniens constatés.

Le plus souvent ils sont minimes. Une recherche méthodique aidée d'examens de spécialités sera nécessaire pour les découvrir au début chez un malade venu consulter pour troubles génitaux ou métaboliques. Quelquefois ils sont cliniquement nets et peuvent précéder les troubles endocriniens. Dans les cas extrêmes ceux-ci peuvent n'être décelés que par le laboratoire, ou même manquer complètement. Ce sont les tumeurs sans signes endocriniens que nous rappellerons très rapidement à la fin de ce chapitre car il n'y a rien à ajouter à ce sujet aux descriptions anciennes.

Les signes fonctionnels et généraux sont rares et tardifs. Ils ne se rencontrent que dans les tumeurs malignes. Insistons sur la douleur dans le flanc dont les irradiations multiples ont pu simuler un ulcère gastrique, une colique néphrétique ou hépatique (8). Il faut savoir que ces douleurs ne sont pas elles-mêmes une contre-indication à l'exérèse de la tumeur qui, même maligne, reste longtemps encapsulée. Gawadias insiste enfin après Puig (11 bis) sur l'existence d'une fièvre ondulante rebelle à tout traitement.

À l'examen clinique, on constate parfois une tuméfaction ferme dans l'hypochondre, qui fait penser presque toujours à une splénomégalie lorsqu'elle siège à gauche. Certes la radiologie montre dans ce dernier cas un abaissement de l'angle colique mais souvent le diagnostic est rectifié à l'intervention. Dans d'autres cas il s'agit d'une tumeur de la fosse lombaire mobile avec la respiration, donnant le ballotement et le contact lombaire. Le diagnostic de tumeur rénale est porté. L'examen se termine par la recherche des métastases. On les trouve plus souvent au foie, au poumon, aux os, plus rarement aux ovaires. Des extensions au rein (hématurie), au péritoine (ascite) sont possibles.

La radiographie sans préparation permet rarement de percevoir les contours d'une grosse tumeur. Certains auteurs

ont décrit de grosses calcifications intratumorales qui seraient assez souvent visibles (8, 12).

La pyélographie rétrograde ou intraveineuse, l'insufflation colique, le pneumo-péritoine ont été utilisés mais, sauf en cas de très grosse tumeur, les images obtenues sont difficiles à interpréter et les erreurs fréquentes.

En fait deux examens seulement permettent d'arriver à une conclusion précise : le Pneumorein et le Retropneumo-péritoine.

Le Pneumorein (3). — Cet examen a pour but, par insufflation de la loge rénale, de rendre visible le contour supérieur du rein et la surrénale, et de permettre ainsi de déceler les tumeurs, même de petit volume, même encore, dans les cas favorables, les simples hypertrophies de la surrénale. Lorsqu'on envisage l'intervention cet examen doit être fait des deux côtés (Cahill) afin de préciser l'état de la surrénale opposée, dont l'atrophie exposerait à de graves complications postopératoires. Il n'est pas recommandable dans les grosses tumeurs avec adhérence à la loge rénale, ou bien il est inutile et souvent d'ailleurs impraticable.

Sa technique, décrite par Carelli et Sordelli (3 bis) en 1921 comme moyen d'exploration radiologique du rein, a été appliquée à l'exploration surrénale par Cahill depuis 1935. Mencher puis Soffer l'utilisèrent également. Elle a donné pour nos malades de bons résultats sans accident.

Le malade est couché sur le côté opposé, avec un coussin sous le flanc pour faire bâiller l'intervalle 12^e côte-crête iliaque et légèrement tourné sur le ventre. Le bord inférieur de la 12^e côte et le bord externe de la masse sacro-lombaire sont dessinés sur la peau au mercurochrome. L'intersection à angle aigu de ces deux lignes marque le point de piqure. Après iodage de la peau et anesthésie à la novocaïne, une aiguille à ponction lombaire ordinaire est enfoncée en ce point, dirigée légèrement vers le haut en direction de la 12^e côte et vers le dehors jusqu'à ce qu'une sensation de perforation annonce que l'aiguille a pénétré le fascia de Gerota. L'aiguille est alors reliée à un insufflateur d'oxygène par l'intermédiaire d'un coton stérile. La pénétration se fait facilement sous une pression de 300 g environ. (L'appareil de Kuss ne donne pas une pression suffisante.). La quantité à injecter est variable, selon la taille du malade, de 150 à 500 cm³, en moyenne 300 cm³. (Il y a avantage à prendre un premier cliché de localisation après injection de 50 cm³ d'air.) L'aiguille est alors retirée. On demande au malade de

s'asseoir et de faire le mouvement de ramer pendant 10 minutes. Si cela est impossible on pratique un massage manuel de la région lombaire. Les clichés sont alors pris en position antéro-postérieure et oblique. Les clichés de profil sont difficiles à interpréter.

Cette méthode donne des images satisfaisantes. Elle n'est pas cependant à l'abri d'accidents tels qu'hémorragies, embolies gazeuses mortelles (Weyrauch). La réalisation correcte est assez délicate et nécessite une double ponction. Aussi d'autres méthodes de contraste ont-elles été préconisées, notamment le rétropneumopéritoine, décrit pour la première fois par Rivas en 1947 et mis au point en France par de Gennes et ses collaborateurs (5).

Le Rétropneumopéritoine. — L'aiguille utilisée est une simple aiguille pour injection intramusculaire de 5 à 10 de millimètre de diamètre et de 4 cm au plus de longueur. Le malade, qui a été lavementé la veille, et qui a reçu le matin une injection de prostigmine est mis en position genu-pectorale. Après désinfection de la peau à l'alcool iodé, l'aiguille est enfoncée sur la ligne anococcygienne à 1 cm en avant de la pointe du coccyx, obliquement de façon à venir buter contre le coccyx. Le contact osseux obtenu, l'aiguille est redressée et enfoncée de 1 cm en rasant la pointe coccygienne. Cette manœuvre a pour but de franchir sûrement le raphée anococcygien sans avoir à compter sur une sensation de résistance, bien difficile à apprécier, comme dans la méthode du pneumorein. On injecte alors de 1.000 à 1.200 cm³ de gaz selon la taille du sujet et à un rythme rapide (3 minutes en tout). On vérifiera qu'il n'existe pas d'emphysème périnéal et que par contre les fosses lombaires deviennent tympaniques.

Le malade est alors placé en position demi-assise pendant une demi-heure. A ce moment il accuse souvent des douleurs lombaires dont l'intensité reste toujours très modérée et ne l'empêche pas de gagner par ses propres moyens la salle de radiographie. Les clichés sont pris à ce moment. Vingt-quatre heures après il ne reste plus trace de gaz injecté.

A notre connaissance il n'a pas été signalé d'accident dû à cette méthode. Deux incidents au contraire sont assez fréquents : l'emphysème périnéal et la ponction accidentelle du rectum. Le premier se produit lorsque l'aiguille n'a pas traversé le raphée anococcygien. Il suffit de l'enfoncer davantage avant de poursuivre l'insufflation. La seconde est mar-

quée lors de l'insufflation par du tenesme et des douleurs coliques. On retirera l'aiguille et on remettra à deux ou trois jours une nouvelle tentative. Cet incident n'a jamais été suivi d'infection cliniquement décelable.

Dans les cas favorables les images permettent de suivre avec netteté les contours des deux surrénales. Elles apparaissent en sombre sur fond clair, séparées des psoas par une bande claire et appliquées contre la masse rénale. On peut ainsi apprécier non seulement la modification de volume du côté atteint, mais l'état de l'autre surrénale. Il est possible de combiner ce procédé avec une urographie veineuse. Dans les cas difficiles l'usage de tomographies de la région peut être utile.

L'aortographie (ROUX-BERGER, Gilbert DREYFUS et REBOUL, 6 bis) peut être également utilisée. -- Dans un cas d'adénome cortico-surrénalien avec virilisme pur elle a permis de localiser la tumeur en montrant un abaissement et surtout une verticalisation du rein droit contrastant avec la position normale du rein gauche. L'artère rénale droite apparaissait fortement abaissée et allongée, alors que la gauche était horizontale. Ce procédé peut être associé aux précédents.

La multiplicité de ces méthodes d'exploration montre bien qu'aucune d'entre elles n'est à l'abri de cause d'erreur :

- Soit qu'une petite tumeur passe inaperçue;
- Soit qu'on observe de fausses images de tumeurs, ptoses ou malformation rénale, mauvaise injection de l'air, etc...

C'est dire que, lorsque le tableau clinique permet de suspecter une tumeur et que l'aspect radiologique est douteux on ne devra pas hésiter à recourir à l'intervention exploratrice. La voie postéro-lombaire est généralement employée. L'exploration devra être bilatérale.

Cahill s'est déclaré pour l'emploi de la voie transpéritonéale, après laparotomie par incision oblique sous-costale du côté présumé de la tumeur. Cette méthode ne donne pas une vue aussi bonne sur la surrénale mais elle a l'avantage de permettre l'exploration des deux glandes par la même incision.

Les tumeurs surrénales non hormonales. — Elles surviennent chez les adultes des deux sexes, surtout entre 30 et 50 ans.

Leur fréquence a été diversement interprétée. A ce sujet

il importe de distinguer les tumeurs bénignes et les tumeurs malignes. Les tumeurs bénignes sont très fréquentes. Goldzieher trouve des modules surrénaux chez 35 % des adultes morts de causes diverses (7). Geschickter sur 72 cas de tumeurs cortico-surrénales en compte 66 bénignes dont 60 sans traduction hormonale clinique (6). Les tumeurs malignes sont beaucoup plus rares. Geschickter dans sa statistique n'en trouve que trois sans traduction hormonale.

Wu (14), en 1940, rapporte 4 cas de carcinome cortico-surrénal chez la femme sans changement endocrinien. D'après cet auteur c'est seulement après la ménopause qu'on peut voir un cancer de la surrénale sans retentissement hormonal. Ses malades ont respectivement 62, 64 et 66 ans. Chez la dernière, 36 ans, le retentissement endocrinien est douteux. Cahill, Mellicow et Darby (1) ont rapporté un cas semblable chez une femme de 50 ans ménopausée, mais un autre aussi chez une femme de 38 ans; Loeb (10) en donne un chez une femme de 48 ans dont les règles avaient disparu à 40 ans. Griffith a opéré une tumeur de ce genre chez une femme de 59 ans. Le signe révélateur avait été fourni par de vives douleurs du flanc droit, simulant une colique hépatique. L'urographie montra un abaissement du rein. Les 17 C.S. étaient à 5 mg. On dut pratiquer une néphrectomie car la tumeur était adhérente au rein.

Cliniquement rien ne vient les déceler pendant longtemps et lorsque quelques douleurs amènent le patient à consulter, la masse est souvent palpable. Elle est habituellement prise pour une tumeur splénique ou rénale. Le diagnostic est rectifié à l'intervention. Celle-ci est souvent simple, elle n'est jamais suivie d'accidents d'insuffisance surrénale aiguë post-opératoire. Dans un cas de Zachary il existait une hypertension que l'auteur attribua à une torsion du pédicule rénal et qui disparut après l'intervention.

Même dans les cas de tumeur maligne l'exérèse est souvent facile car ces tumeurs restent longtemps encapsulées. Cependant elles ont une forte tendance à métastaser du fait sans doute de leur riche vascularisation. Ces métastases peuvent être au premier rang du tableau clinique.

Sans insister sur les tableaux extrêmement divers qui peuvent être rencontrés nous rappellerons que le malade a pu être amené à la consultation par des signes de compression radiculaire (Langeron et Lohéac), médullaire (Alluralse et Sepich) par des signes pulmonaires (Pallèse et Boyer), génitaux (Hersch-Hoffmann), digestifs (Elefthérion),

hépatiques (Sussig), ou par une tumeur crânienne (de Buscher-Schellinck), humérale (Braine). Nous insisterons un peu plus sur l'existence d'une fièvre prolongée (Puig-Olmer, Audier et Vogue-Trémolière, Tardieu, Carcaud et Normand). Elle doit, surtout si elle s'ajoute à un symptôme surrénal, faire envisager un cancer de la surrénale et sur l'exophtalmie par métastase orbitaire, observée dans 4 cas, toujours chez des enfants.

Parfois les tumeurs se développent aux dépens de surrénales accessoires dans l'aire prérénale ou dans le ligament large, où elles sont prises pour des tumeurs génitales.

Le diagnostic des tumeurs surrénales sans signe endocrinien est souvent un diagnostic opératoire ou même histologique. Il a pu cependant être envisagé cliniquement. Pour peu qu'on y pense la radiographie sans préparation, avec les rayons mous, l'urographie peuvent montrer le refoulement du rein et l'ombre de la tumeur. L'aortographie a permis, en 1933, Roux-Berger, Noulleau et Contiades de poser le diagnostic et de faire avec succès l'exérèse d'un cortico-surrénalome malin.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) ALEXANDER R. E. — Signes radiologiques au cours d'une tumeur cortico-surrénale. *Med. Bull. Veterans Aden.* 20, 341 (1944).
- (2) ANDERSON H., ROBERTS H., SMITH E. — Un cas de kyste calcifié du cortex surrénal sans symptôme endocrinien. *Radiology* Detroit, 54, 2, 236-241 (févr. 1950).
- (3) BROCC et COTILLON. — Pneumo-rein. *Bull. Acad. Chirurgie* (22 mai 1946).
- (3 bis) CARELLI H. H. — Sur le pneumo-péritoine et sur une méthode personnelle pour voir le rein sans pneumo-péritoine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris.* 1409-1421 (1945).
- (4) CAHILL G. F., MELLICOW M. M. et DARBY H. H. — Tumeurs cortico-surrénales avec et sans signe endocrinien. *Surgery, Gynec. & Obstetr.* 74, 281-305 (1942).
- (4 bis) CAHILL G. F. — Tumeurs des surrénales et utilisation d'insufflation d'air pour le diagnostic. *Radiology.* 37, 533-544 (1941).
- (4 ter) COPE O. S., SCHATZ R. — Pneumo-rein modifié. *Arch. Intern. Méd.* 64, 1922 (1939).

- (5) DE GENNES L., MAY J. P. et SIMON G. — Le rétro-pneumopéritoine. *La Presse Médicale*, n° 21, 351-352 (5 avril 1950).
- (6) GESCHIKTER C. F. — *Am. Journ. Cancer*, 23, 104 (1935).
- (6 bis) GILBERT-DREYFUS, REBOUL H., ZARA M. — Tumeur surrénale droite localisée par l'aortographie. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris* (5 mai 1950).
- (7) GOLDZIEHER M. A. — *The Adrenal in healt and disease*. F. A. Davis (1945).
- (8) GRIFFITHS F. — Un cas de tumeur de la cortico-surrénale sans signe endocrinien. *British J. of. Surg.*, p. 311-314 (janv. 1950).
- (8 bis) HUGUENIN R. — Cortico-surrénalome malin à forme tumorale pure *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*.
- (8 ter) HYMAN A. et WILHELM S. F. — Diagnostic différentiel des tumeurs rénales et surrénales.
- (9) KEPLER E. J. et KEALING F. R. — Maladies de la surrénale. *Arch. Int. Méd.* 68, 1001.
- (10) LOEB M. J. — Un cas de tumeur cortico-surrénale chez une femme sans signe endocrinien. *Jour. of Urology*, 45, 785 (1941).
- (11) PATEL J. et TUBIANA R. — Les tumeurs rétro-péritonéales. *Annales d'Anat. Path.* 17, 329-389 (1947).
- (11 bis) PUIG R. — Cancer cortico-surrénal avec métastases multiples et fièvre ondulante. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13, 194, 1937.
- (12) SAMUEL E. — Calcifications de la fosse lombaire au cours d'une tumeur cortico-surrénale avec virilisme. *British Journ. of Radiology*, 21, 139 (1948).
- (13) VAN DAM C. — Tumeurs indifférentes du cortex. *Academisch Proefschrift, Amsterdam University Boeck* (1924).
- (14) WU H. H. — Quatre cas de carcinome cortico-surrénal chez la femme sans anomalie endocrinienne. *Chinese Med.* 3, 52 (1940).
- (15) ZACHARY R. et COTTLER. — Cortico-surrénalome malin non endocrinien. *Journal of Urology*, 60, 3, 363-370.

III. -- ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS SURRENALES

1. — LA TUMEUR CORTICO-SURRENALE NORMALE RAPPEL EMBRYOLOGIQUE ET HISTOLOGIQUE

Les deux parties de la glande surrénale sont d'origine différente. Elles ne sont unies en une seule glande que chez les vertébrés supérieurs. Nous n'étudierons ici que le cortex d'origine mésodermique.

Il dérive de la portion ventrale de l'épithélium coelomique, chez l'embryon humain de 5 à 6 millimètres le mésothélium prolifère en regard du tiers supérieur du mésonéphros et envoie un bourgeon dans le mésenchyme de chaque côté de la racine du mésentère dorsal.

Chez l'embryon de douze millimètres ces bourgeons forment une masse latéro-aortique suprarénale qui a perdu ses connections avec le mésothélium originel .

Ce n'est que chez l'embryon de dix centimètres que cette masse cellulaire est pénétrée par les cellules qui forment la médullo-surrénale et dont l'origine est ectodermique à partir des ganglions sympathiques. La glande se trouve alors constituée.

Pendant les troisième et quatrième mois de la vie foetale les surrénales sont presque plus grosses que les reins, mais à partir de ce moment elles augmentent moins vite de volume que ceux-ci, si bien que leur taille est la moitié de celle des reins au sixième mois, et le tiers à la naissance. A ce moment on peut distinguer dans le cortex surrénal deux parties :

1° Un gros cortex surrénal qui va dégénérer presque complètement pendant les premiers mois de la vie, si bien que la taille de la surrénale va encore se réduire jusqu'à $1/28^e$ environ de celle du rein. Cette partie, qui serait plus marquée chez le garçon, serait l'analogue de la zone X des rongeurs.

2° Une couche externe de cellules identiques à celles que l'on trouvera chez l'adulte et qui s'accroît lentement jusqu'à la puberté. Un peu avant et pendant cette période le développement s'accélère considérablement, puis il continue beaucoup plus lentement jusqu'à la moitié de la vie adulte.

Ces notions embryologiques permettent par la disposition para-néphrotique des cellules originelles, de comprendre la possibilité de cortico-surrénales accessoires le long du tractus urogénital surtout chez la femme dans le ligament large et l'ovaire. D'autre part le fait que l'épithélium germinatif donne naissance à la fois aux cellules interstitielles du testicule et au parenchyme cortico-surrénal aide à comprendre la parenté chimique des hormones mâles testiculaires et surrénales. Dans son aspect définitif on distingue sur la coupe de la cortico-surrénale trois zones concentriques, différentes par leur architecture et par l'aspect des cellules. Il ne s'agit pas cependant, pour Da Costa, de plusieurs espèces cellulaires, mais de stades fonctionnels et évolutifs différents.

La zone glomérulaire la plus externe est formée de petites cellules irrégulièrement disposées, dont le cytoplasme, peu abondant et finement granulé, ne contient pas de vacuoles, et dont le noyau, riche en chromatine, présente de fréquentes mitoses. Cette zone fut longtemps considérée comme zone germinative. Avec Bachmann on tend à admettre que cette rénovation est due à un blastome sous capsulaire. La zone glomérulaire aurait un rôle de suppléance (Goormachtigh).

La zone fasciculée, moyenne et la plus large est constituée de « spongiocytes », cellules volumineuses, polyédriques, riches en vacuoles lipidiques, en mitochondries; le noyau est vésiculeux. Ces cellules sont disposées en rangées régulières, limitant des espaces sinusoïdaux bordés par places de cellules réticulo-endothéliales. Les vacuoles des cellules contiennent des vitamines C, du cholestérol simple et estérifié, des lipides et des stéroïdes.

La zone réticulée, la plus interne, est formée de cellules petites, à noyau sombre, à protoplasme finement granuleux, acidophiles, contenant des amas de pigment jaune, colorés au noir par l'hématoxyline. Les cellules sont disposées en réseaux, entremêlés à de nombreux capillaires.

Sous le nom de zone « X » on a décrit enfin le développement anormal de la corticale interne, observé seulement chez les femelles jeunes des rongeurs. Les cellules sont petites, fortement colorables et ne contiennent pas de lipoïdes.

Cette zone disparaît dans le vieillissement, plus vite s'il y a eu gravidité. La castration chez le mâle provoque l'apparition d'une zone X et ce développement est inhibé par l'injection d'androgènes (Cramer et Horning).

Pour beaucoup d'auteurs (Goldzieher, Déane) cette division correspondrait à une différenciation physiologique :

La zone externe glomérulaire contrôlerait le métabolisme des électrolytes par sécrétion de désoxycorticostérone. Elle n'obéit pas à la cortico-stimuline hypophysaire. Goldzieher fait le rapprochement entre le maintien de l'équilibre minéral et l'intégrité de la zone glomérulaire après hypophysectomie.

La zone fasciculée contrôlerait le métabolisme glucido-protidique et serait le siège de la sécrétion des 11 cortico-stéroïdes. Elle obéit aux stimulines hypophysaires.

La zone réticulée serait une zone peu active, fréquemment dégénérée (Benett). Les androgènes proviendraient des cellules les plus internes, juxtamédullaires de cette zone, représentant chez l'adulte les vestiges de la zone X qui apparaît souvent avec netteté à la ménopause. Les cellules de cette zone contiendraient des granulations sidérophiles (Goormachigh).

2. — LES DIFFÉRENTES TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES

Les tumeurs qui ne se développent pas à partir du tissu cortico-surrénal proprement dit seront seulement citées :

Tumeurs bénignes : fibromes, lipomes, angiomes.

Tumeurs malignes : sarcomes, fusospirillaires, réticulo-sarcomes métastases surrénales de cancers à distance : le plus souvent rénal (Rolleston, Ledentu), plus rarement mammaire, gastro-intestinal, hépatique, etc. La surrénale serait un siège fréquent de métastase (6,9 % des métastases pour Klitain, 16,6 % selon Silva Horta). Bien entendu de telles tumeurs ne donnent jamais lieu aux syndromes humoraux ci-dessus décrits. Elles ne peuvent être reconnues que par les signes de compression qu'elles occasionnent, et plus souvent par l'autopsie.

Les tumeurs primitives des cellules cortico-surrénales seront seules étudiées ici.

TUMEURS BÉNIGNES : *Adénomes, Hyperplasies.*

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes, d'autant plus que la différence est difficile à faire entre l'adénome vrai, encapsulé et l'hyperplasie plus ou moins nodulaire qui est un phénomène fréquent. Goldzieher trouve une hyperplasie nodulaire dans 33 % des autopsies de sujets pris au hasard. Gianpalmo, sur 510 adultes, trouve des adénomes vrais dans 5,9 % des cas chez les hommes, 9,9 % chez les femmes. L'hyperplasie diffuse est un phénomène encore plus banal. On ne devra tenir compte que des augmentations considérables du poids des surrénales (poids normal de la surrénale totale : 6 grammes).

a) *L'adénome bénin circonscrit.* — C'est une petite tumeur dont la grosseur varie entre celle d'un pois et celle d'un œuf d'oie, bien limitée, voire encapsulée (Rolleston), de consistance molle, de couleur blanc jaunâtre ou rouge brunâtre, à la coupe fragmentée en logettes par des travées conjonctives.

Histologiquement la tumeur reproduit la texture de la glande, proliférant à partir d'une ou de trois couches, mais le plus souvent à partir de la fasciculée. R.G. Aguirre en rapporte un cas typique au niveau de la zone glomérulaire : on constatait au microscope des nodules, « les uns séparés des cordons glomérulaires par une espèce de capsule de tissu fasciculé, les autres en contact avec eux ». Souvent (Goldzieher) l'aspect est glomérulé au centre et réticulé à la périphérie ou inversement. L'aspect pseudo-tubuleux ou tubuleux vrai est plus rare. Les spongiocytes sont disposés en cordons enroulés ou pelotonnés, parfois en formations kystiques. L'adénome est entouré d'une coque conjonctive souvent fibreuse.

b) L'adénomatose diffuse ou épinéphrome bénin n'est qu'un adénome étendu à tout ou partie de la corticale sans limite nette. On trouve d'ailleurs tous les intermédiaires avec l'adénome limité. Son volume peut être considérable et atteindre 85 grammes. Histologiquement la morphologie cellulaire de la glande normale n'est pas troublée, la disposition est alvéolaire ou adénomateuse.

TUMEURS MALIGNES.

Ce sont des tumeurs de consistance irrégulière, solides par endroits, encéphaloïdes en d'autres. Leur volume dépasse en général celui des adénomes. Elles peuvent atteindre

2 kilos. A la coupe elles apparaissent bigarrées, jaunes, avec des foyers nécrotiques et hémorragiques. D'abord encapsulées, elles envahissent par la suite les tissus voisins, les veines rénales et caves, le péritoine et surtout provoquent précocement des métastases, qui siègent par ordre de fréquence décroissante (Stevens) dans le foie, le poulmon, le rein, le crâne, le cerveau, le pancréas, les côtes, la rate, l'intestin, les ovaires.

Histologiquement on peut en distinguer trois variétés :

1° La forme typique ou trabéculaire. Dans cette forme le caractère malin n'est pas évident histologiquement. L'architecture rappelle celle des adénomes et de la surrénale normale : en cordons cellulaires entourés de nombreux capillaires et engainés dans du tissu conjonctif. Les cellules sont petites, à gros noyau et cytoplasme homogène fortement colorable à la fois par les colorants acides et basiques, et avec, par place, des éléments spongiocytaires.

2° La forme atypique. Ici la plupart des cellules sont beaucoup moins différenciées. La disposition anarchique, les mitoses et les monstruosité cellulaires plus fréquentes rendent l'origine surrénale beaucoup moins visible sur la coupe.

3° La forme tubulopapillaire ou pseudo glandulaire. Elle est beaucoup plus rare, généralement sans traduction endocrinienne et hautement maligne. Des formations alvéolaires s'y intriquent. Ces formations reposent sur un conjonctif délié dont elles ne sont pas séparées par une basale donnant un aspect de glande exocrine, et parfois avec une véritable lumière glandulaire assez grande contenant des cellules desquamées. Des intermédiaires sont possibles entre l'aspect trabéculaire et ces métaplasies tubulaires ou acineuses.

TUMEURS ABERRANTES.

Nous avons vu que les différents syndromes endocriniens peuvent être dus à des tumeurs développées aux dépens d'enclaves cortico-surrénales le long du tractus urogénital notamment dans le ligament large, intra ou extra-ovariennes (Képler-Dockerty-Priesley), testiculaires (Ostergaard) ou même intrapancréatiques (Mc Letchie et Scott) ou dans le plexus solaire (Kolodny). En cas de tumeur ovarienne le diagnostic est impossible avec les tumeurs masculinisantes de l'ovaire proprement dit (arrhénoblastomes). Il faut vraisemblablement rapprocher de ce groupe les quelques obser-

vations de tumeurs siégeant dans la médullosurrénale et accompagnées de syndrome de Cushing.

Existe-t-il une corrélation entre l'aspect histologique de la tumeur et le syndrome clinique?

De nombreux auteurs ont cherché à mettre en évidence des différences histologiques correspondant aux divers types endocriniens telles qu'il en existe dans les tumeurs hypophysaires. Ces relations sont ici beaucoup moins nettes.

a) *Tumeurs avec virilisme.* Le degré de malignité de la tumeur n'est pas en cause. Elle peut être une simple hyperplasie, un adénome limité, un cancer.

En 1933 Broster et Vines étudièrent dans 18 cas de virilisme surrénal des granulations intracellulaires colorées en rouge brillant par la fuschine Ponceau et absentes chez les sujets normaux et dans les tumeurs non virilisantes. Au cours d'études embryologiques soigneuses ils trouvèrent cette réaction positive dans les zones interne et moyenne du cortex du fœtus mâle entre la 9^e et la 11^e semaine. Il firent alors de cet aspect la caractéristique d'une activité androgène.

Cette opinion fut discutée par la suite. Sudds trouva ces granules dans 24 % de surrénales d'hommes adultes, dans 28 % de surrénales de femmes. Mac Gawack, en 1940, Luft, en 1942, ne les ont pas trouvées dans des cas certains de virilisme; Cahill, Mellicow et Darby les ont trouvées dans plusieurs tumeurs avec ou sans troubles hormonaux. De toute façon il paraît douteux que l'on puisse avec Broster et Vines considérer ces granules comme présentant la substance androgène elle-même.

En outre de ces formations intracellulaires Broster et Vines, Goldzieher et Koster, Cahill, Loeb, Stout et Smith insistent sur l'architecture réticulée du cancer avec virilisme qu'ils opposent à la disposition fasciculée dominante des tumeurs non virilisantes.

b) *Tumeurs avec féminisation.* - Dans toutes les observations actuellement connues il s'agit de cancers. Levy, Simpson et Joll opposent l'aspect cellulaire précédent avec grains fuschinophiles, des tumeurs virilisantes, aux cellules cuboïdes ou sphéroïdes fortement éosinophiles qu'ils ont trouvées dans leur cas de tumeur féminisante.

c) *Tumeurs avec syndrome de Cushing,* qui peuvent être des hyperplasies, des adénomes ou plus rarement des cancers. Pour Cahill ces tumeurs ont une architecture glomér-

lée ou réticulée, les cellules prédominantes sont des spongiocytes riches en lipoides (foam cell adrénaux) donnant sur les préparations habituelles une grande quantité de vacuoles. La coloration à la fuschine Ponceau peut ici encore être retrouvée au niveau de ces inclusions lipoides lorsque la pièce est fixée par congélation, assurent Weber et Meuten, qui en conséquence dénie à cette coloration tout caractère spécifique de virilisme.

d) *Tumeurs avec insuffisance surrénale.* — Il s'agissait toujours dans ces observations de cancers atypiques ou même pseudoalvéolaires (Cawadias) avec zones de nécrose et hémorragies en abondance. Cawadias a cependant retrouvé au centre d'une telle tumeur des cellules riches en lipoides après congélation et coloration par le Soudan III mais « ce n'était pas le trait principal de ces tumeurs ».

3. — LES ALTÉRATIONS DES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

L'hypophyse. Les modifications hypophysaires au cours des syndromes d'hyperfonctionnement cortico-surrénal ont été étudiées par de nombreux chercheurs qui ont longuement discuté leur signification.

a) *Les lésions.* — La plus importante, décrite par Crooke en 1935, se produisit au cours d'un syndrome de Cushing dû précisément à un cancer cortico-surrénal. Elle consiste essentiellement en une disparition des granulations du protoplasme des cellules basophiles. Celui-ci est remplacé par un cytoplasme hyalin dense et homogène. Cette hyalinisation peut être totale à un stade avancé, mais le plus souvent elle respecte une zone plus ou moins étendue du protoplasme périphérique et juxta nucléaire. Le noyau est classiquement normal mais peut prendre un aspect vésiculeux. A côté de la cellule de Crooke classique, Mellgren (9) a décrit des « cellules amphophiles, hypertrophiques », caractérisées par leur grande taille et par un protoplasme d'aspect nuageux ou finement granuleux, se colorant en violet pâle sous l'action de l'hématoxyline rouge Magdala. Ces cellules représenteraient, d'après Mellgren, des formes de passage vers la

cellule de Crooke et auraient à peu près la même signification.

b) *Signification de ces lésions survenues au cours de tumeurs surrénales.* — Ces altérations ne sont en rien particulières aux tumeurs surrénales puisque la cellule de Crooke a été décrite au cours d'adénomes hypophysaires, basophiles ou non, de tumeurs thymiques, d'arrhénoblastomes, de syndromes de Morgagni-Morel, etc. Dans les observations de tumeurs surrénales où l'état de l'hypophyse est relaté (voir la bibliographie de ce chapitre : Hare, Ross et Croke, Lescher et Robb-Smith, Elliot et Stalard, Catill, Mellicow et Darly, Buchler, Allstrom et Mellgren, Walter, Kipler, Nilsby) l'hyalinisation des cellules basophiles a été retrouvée.

Cet aspect existe-t-il aussi dans le virilisme pur? Pour Mellgren cela est certain. On trouve des cellules hyalinisées et des cellules amphophiles aussi bien dans l'hypophyse des sujets atteints de virilisme par tumeur surrénale. Les cellules hyalinisées sont plus fréquentes dans le syndrome de Cushing que dans le virilisme où les cellules amphophiles prédominent. Cependant ces deux lésions ont, pour Mellgren la même signification.

Schultheitz et ses collaborateurs expriment la même opinion. Au cours d'une étude anatomique très détaillée chez une femme de 42 ans qui présentaient un virilisme à peu près pur dû à une tumeur maligne surrénale avec nombreuses métastases, ils ont trouvé les mêmes lésions hypophysaires que Mellgren. Un tiers seulement des cellules basophiles étaient normales, les autres étaient soit des cellules de Crooke (protoplasme hyalin en totalité ou en partie, noyau souvent anormal, bosselé, informe ou double) soit des cellules plus grandes, claires, de couleur gris bleu, à frontières mal tranchées, souvent effrangées, analogues aux grandes cellules amphophiles de Mellgren.

Dans toutes ces observations cependant il est difficile d'éliminer complètement une participation de troubles métaboliques. Nous n'avons pas trouvé de description histologique de l'hypophyse au cours des tumeurs féminisantes de l'homme.

Ces lésions posent tout le problème du rôle de l'hypophyse dans le déclenchement des hyperplasies ou des tumeurs surrénales. Malgré notre désir de nous limiter à la clinique nous devons en dire quelque mots.

La lésion hypophysaire est-elle contingente et secondaire

à l'hypercorticisme au même titre que les autres symptômes ou au contraire traduit-elle une hypersécrétion capable d'engendrer une hyperplasie, voire une tumeur surrénale?

Si cette seconde hypothèse est exacte on comprend mal (Képler) pourquoi un syndrome de Cushing guéri par exérèse d'une tumeur ne récidiverait pas par hypertrophie ou tumeurs de la surrénale restante, la cause hypophysaire persistant après l'opération. Par ailleurs les injections d'A.C.T.H. n'ont pas provoqué à notre connaissance de tumeurs surrénales. Mellgren est d'un tout autre avis (1910) et s'appuie sur des arguments cliniques et expérimentaux (10). Citons l'expérience suivante : 18 rats mâles reçoivent pendant une période de 30 à 104 jours des injections d'hormone corticotrope. Sous l'influence de cette mise au repos de la sécrétion normale d'A.C.T.H. on trouve parfois une picnose de cellules basophiles hypophysaires, mais jamais de lésion de Crooke. Dans le même temps 33 rats mâles sont privés de surrénale et maintenus en vie par des doses décroissantes de désoxycorticostérone. Sous l'influence de cet excitation de la sécrétion normale d'A.C.T.H. on voit apparaître des cellules amphophiles hypertrophiques et des cellules de Crooke. Il semble bien qu'il s'agit d'une manifestation d'hyperactivité.

Cet auteur rappelle aussi les travaux de Puttman (1929), Anselmino et Wolley qui auraient réussi à provoquer des adénomes et même un cancer cortico-surrénal par injection d'extrait pituitaire et gonadectomie. Le problème reste, on le voit, irrésolu. Tout récemment, Gilbert-Dreyfus et Zara (communication à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séance du 4 mai 1951) décrivent l'apparition de cellules de Crooke dans l'hypophyse d'une malade traitée par la cortisone pour une lupo-érythémato-viscérîte. Ils affirment ainsi le caractère secondaire de cette lésion hypophysaire.

LES GLANDES GÉNITALES.

a) Chez la femme, au cours des tumeurs virilisantes. — L'état des ovaires n'est malheureusement pas signalé dans la plupart des observations, sauf dans les études de Luft et de Schulteitz. Luft les trouve toujours petits, fibreux, avec des follicules atrésiques ou kystiques. Pickert dans son observation note également une atrophie avec diminution du nombre des follicules primaires. Schulteitz constate par contre que les follicules primaires se développent mais qu'il y a un arrêt complet de la maturation folliculaire et une

absence de formation de corps jaune, le follicule devenant fibreux. Le tissu à sécrétion interne de la thèque interne se trouve seulement moins développé que chez les femmes normales de cet âge mais il paraît encore fonctionnel. En regard, malgré l'aménorrhée clinique, la muqueuse utérine est largement proliférante et en état de fonctionnement. Le rete de l'ovaire et les trompes sont normaux. Les seins sont présentés tantôt comme d'apparence normale avec seulement pilosité périmamelonnaire et thoracique, tantôt comme manifestement atrophiés. L'histologie (Schultheitz) montre l'atrophie des canaux et des acini et leur remplacement par de la graisse.

b) Chez l'homme. — Armstrong et Simpson dans leurs observations de tumeurs féminisantes décrivent des « lésions rapidement atrophiques du testicule avec épaississement fibreux marqué des parois des tubes, diminution du contenu cellulaire, augmentation du pigment « usé et arraché » des cellules interstitielles.

La gynécomastie vraie du syndrome de féminisation doit être distinguée du dépôt de graisse pré mammaire fréquente dans le Cushing. Seul l'examen histologique apporte la certitude en montrant l'hypertrophie glandulaire. Cependant l'hypertrophie porte essentiellement sur les canaux galactophores, les acini étant peu développés et entourés d'un tissu fibreux abondant. Tel est le cas de la malade de Armstrong et Simpson « dont la glande avait un aspect très différent d'un sein de femme ».

De nombreux travaux expérimentaux ont étudié l'action des hormones sexuelles sur la croissance mammaire en dehors de la grossesse (Allen, Lyons, Selve 1940). Il ont permis de constater que les oestrogènes provoquaient l'extension et la ramification des canaux galactophores, et le développement des mamelons, alors que la lutéine aurait une action sur le développement des acini (Ancel et Bouin 1909).

Autres glandes endocrines.

Nous n'avons pas trouvé mention de modification de la thyroïde, des parathyroïdes, du thymus du pancréas au cours des tumeurs surrénales, en dehors des métastases qui peuvent atteindre les glandes et de l'infiltration graisseuse signalée notamment par Pickert.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AGUIRE R. C. — *Bull. Soc. Péd.*, 297 (1927).
- (2) BAXTER J. S. — Cycle de croissance du cortex surrénal chez le rat adulte. *Am. J. Anat.* 80, 139-146 (1946).
- (3) BENETT H. S. — Vie et sécrétion des cellules du cortex surrénal du chat. *Am. J. Anat.* 87, 151, 127 (1940).
- (4) BLACKMANN S. S. — Fonction et origine de la zone réticulaire du cortex hyperplasie dans le syndrome génito-surrénal. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 78, 180-217 (1946).
- (5) CROOKE E. C. — Modifications des cellules basophiles de l'hypophyse communes aux diverses conditions qui se manifestent par le syndrome attribué à l'adénome basophile. *J. Path. et Bact.* 41, 339 (1935).
- (5 bis) DACOSTA A. C. — Rapports entre les hormones et la structure de la cortico-surrénale. *Semaine des Hôpitaux*, p. 18-26 (2 janv. 1951).
- (6) DEANE H. W., GREEP R. D. — Etude histochimique et morphologique du cortex surrénal du rat après hypophysectomie. *Am. J. Anat.* 79, 117 (1946).
- (7) GIROUD A., DESCLAUX P. L. et BELLON M. T. — Structure du cortex. *Bull. d'Histologie appliquée à la Physiologie.* 19, 137-144 (1942).
- (8) GOORMACHTIG H. N. — La cytologie des tumeurs surrénales à symptômes endocriniens. *Am. J. of cancer.* 38, 32-40 (janvier 1940).
- (9) MELLGREN. — Recherches expérimentales sur la genèse des syndromes génito-surrénaux par analyse de la morphologie de l'hypophyse au cours de l'hyper ou de l'hypofonctionnement du cortex surrénal du rat. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 25, 284-307 (1948).
- (10) MELLGREN J. — Hypophyse et hyperfonctionnement du cortex surrénal. *Acta Path. Microb. Scand.* Supp. 60-1-177 (1943).
- (11) MILLER R. A., RIDLE O. — Cytologie du cortex surrénal des pigeons normaux et des pigeons chez lesquels une hypertrophie ou une atrophie du cortex a été provoquée. *Endoc.* 32, 463 (1943).
- (12) MONTMOLLIN (DE). — L'hypophyse dans la maladie de Cushing. *Thèse 1945, Genève.*
- (13) ROUSSY et LE ROUX. — Epithéliomes des surrénales. *Bull. Ass. française pour l'étude du Cancer*, 284 (1920).
- (14) WEBER et MEUTEN. — Etude histologique des tumeurs masculinisantes. *Am. J. of Path. An Arbor.* 24-2293-303 (1948).
Voir aussi les références citées aux chapitres Virilisation, Féminisation et Cushing d'origine surrénale.

IV. -- TRAITEMENT DES TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES DE L'ADULTE

1. TRAITEMENT RADICAL : L'EXERÈSE CHIRURGICALE.

L'exérèse chirurgicale est le seul traitement satisfaisant. *Son indication* se pose dans deux sortes de cas : dans le cas de signes tumoraux indication opératoire d'ordre anatomique, dans les cas de syndromes endocriniens indication opératoire d'ordre fonctionnel (Fontaine).

En cas de signes tumoraux on devra s'assurer par un examen préopératoire complet qu'il n'existe ni troubles endocriniens latents, ni métastase ou envahissement péritonéal avec ascite. Les premiers que l'on recherchera au moyen de dosages biologiques, pourraient déclencher des troubles post-opératoires et nécessiteraient un traitement spécial avant l'opération (cf. *infra*); les seconds contre-indiquent l'intervention.

En dehors de ces deux cas il n'est pas possible avant l'intervention de juger de la nature bénigne ou maligne de la tumeur. C'est assez dire que l'intervention s'impose sans délai. Un cancer est d'autant plus à redouter que la tumeur paraît plus volumineuse.

Lorsque la tumeur est très volumineuse il est parfois bien difficile de la distinguer, même après des explorations poussées, d'une tumeur rénale, mais ceci est de faible importance au point de vue chirurgical car l'ablation des grosses tumeurs surrénales et spécialement des épithélioma se calcque sur celle des tumeurs rénales.

En cas de syndromes endocriniens l'attention est attirée d'emblée vers la surrénale. L'examen préopératoire aura pour but essentiellement de préciser la nature de ce trouble endocrinien, et de préciser, dans la mesure du possible, la nature de la tumeur, son côté et l'état de la surrénale opposée.

Si les syndromes adrénogénitaux purs n'exposent pas à de

gros accidents postopératoires, il n'en est pas de même des syndromes du type Cushing où l'exérèse est très souvent suivie de chocs très graves. Ces derniers doivent être pris en considération avant de décider de l'intervention et rendent nécessaires une préparation et une surveillance minutieuses de l'opéré. Dans les syndromes mixtes on devra toujours pour cette raison établir avec soin la part des troubles métaboliques par l'examen clinique et biologique et notamment par la courbe de tolérance au glucose et le dosage des 11 corticostéroïdes.

Quant à la nature de la tumeur, un chiffre de 17 cétostéroïdes supérieur à 60 mg/24 heures, par exemple, est en faveur d'une tumeur maligne. L'inverse n'est pas vrai. Un chiffre normal ou inférieur de 17 C.S. au cours d'une tumeur cortico-surrénale ou d'un syndrome de Cushing n'exclut aucunement une tumeur maligne. Il indique seulement l'absence de manifestation génitale de la tumeur. Il est de règle dans le syndrome de Cushing pur.

Le côté de la tumeur sera précisé, en même temps que son existence sera confirmée par l'examen radiologique et notamment par l'urographie et rétropneumopéritoine. Nous avons vu sa technique.

L'état de la surrénale opposée sera également précisé par le rétropneumopéritoine. Si celle-ci n'apparaît pas nettement on n'hésitera pas à l'explorer chirurgicalement. Son absence, qui équivaldrait à un arrêt de mort après l'opération, est bien exceptionnelle dans les tumeurs non sécrétantes (cas de Langeron et premier cas de Lukens). Son atrophie plus ou moins complète est au contraire fréquente dans le cas de tumeur associée à un syndrome de Cushing, et ceci explique en partie la gravité de l'intervention dans ces cas.

L'INTERVENTION.

Nous n'entrerons pas dans le détail de la technique chirurgicale. On en pourra trouver l'exposé le plus récent dans le livre du professeur Fontaine (Masson 1950).

Les voies varient suivant les auteurs :

La voie transpéritonéale de Cahill, avec incision oblique sous-costale. Elle donne à cet auteur la possibilité d'explorer en même temps l'autre surrénale, mais la plupart des chirurgiens français lui reprochent sa difficulté, la surrénale étant très profonde et recouverte par les viscères abdominaux. Aussi n'est-elle pas pratiquée lorsque le diagnostic des tumeurs justarénales est sûr.

La voie transthoracique de Broster. Son gros inconvénient est de créer un pneumothorax. Elle n'est guère pratiquée que par cet auteur.

Les voies extrapéritonéales sont presque seules utilisées en France. L'incision peut être latérale (Leriche, malade couché sur le côté opposé), antérieure (L. Bazy et S. Blondin, malade couché sur le dos), ou postérieure (Young-Waltier, malade couché sur le ventre). Cette dernière permet l'exploration des 2 surrénales en une même séance.

Dans une intervention pour syndrome endocrinien le premier temps a pour but de reconnaître la tumeur. Elle est souvent petite. Si elle n'apparaît pas nettement, il n'y a pas lieu de s'attarder à estimer le volume d'une glande qui paraît un peu trop large ou trop grande mais s'assurer d'abord de visu qu'il n'existe pas une tumeur de l'autre surrénale ou d'une glande aberrante. Celle-ci pourrait se trouver partout dans le voisinage, mais surtout le long des gros vaisseaux. Si au contraire une tumeur apparaît nettement d'emblée l'exploration ultérieure de l'autre côté est cependant utile (adénomes bilatéraux, atrésie controlatérale).

La tumeur étant repérée, son ablation se fera en commençant par le pôle inférieur de la glande dégagée par l'abaissement du rein puis par le bord interne où la ligature de la veine capsulaire moyenne constituera le temps principal.

Dans les grosses tumeurs la voie d'abord ne diffère pas essentiellement de celle de la néphrectomie. D'ailleurs l'ablation du rein en même temps que de la tumeur est parfois rendue nécessaire par son adhérence.

La préparation du malade et la surveillance du malade nous retiendront davantage.

Cette préparation a pour but de prévoir chez les malades opérés pour tumeur hyperfonctionnante du cortex surrénal les chocs fréquents et graves qui assombrissent beaucoup le pronostic opératoire dans les tumeurs surrénales avec Cushing. Ces chocs sont en rapport avec un brusque déficit en hormones surrénales survenant dans un organisme qui en recevait jusque-là en excès. Ils sont d'autant plus graves que la surrénale opposée a été atrophiée. Ils ne sont au contraire pratiquement pas à craindre dans les tumeurs non hormonales et très peu dans les syndromes adrénogénitaux purs.

Bien qu'il n'y ait pas de règle fixe et que la thérapeutique varie suivant le malade, on pourra s'inspirer des principes généraux suivants :

Il est inutile de commencer la préparation plus de 24 heures avant l'intervention, car à ce moment le malade ne manque pas d'hormones surrénales, au contraire. Par contre le traitement devra être intensifié aussitôt après l'enlèvement de la tumeur, et continué pendant longtemps, en diminuant très progressivement les doses, aussi longtemps que la surrénale de l'autre côté n'aura pas repris une activité suffisante.

Les extraits totaux cortico-surrénaux et le sérum salé en constituent les éléments majeurs. Les extraits totaux peuvent être administrés *larga manu* sans risque de surdosage. Au contraire la désoxycorticostérone doit être prescrite avec de grandes précautions car elle peut, notamment par voie veineuse, déclencher un œdème pulmonaire ou périphérique ou une insuffisance cardiaque.

Nous n'avons pas connaissance de l'utilisation de la cortisone dans ce domaine mais ce produit nous semble pouvoir être essayé utilement, ainsi que l'A.C.T.H. qui pourrait être donné pour stimuler la reprise de l'activité fonctionnelle de l'autre surrénale après l'opération.

Walters et Sprague (1949) n'ont pas eu de mort postopératoire depuis qu'ils utilisent le traitement suivant : le soir précédant l'intervention, injection s. c. de 20 à 50 cm³ d'extrait cortico-surrénal total. Le matin de l'intervention injection intraveineuse de la même dose diluée dans un litre de solution isotonique de chlorure de sodium. Immédiatement après l'excision de la tumeur injection intraveineuse de 50 cm³ d'extrait total. Pendant plusieurs jours après l'opération 50 à 100 cm³ d'extrait total sont injectés tous les jours par voie sous-cutanée et au besoin de 5 à 10 mg d'acétate de désoxycorticostérone.

Soffer donne un traitement très voisin. La veille : 10 g de sel par la bouche, 10 cm³ d'extrait total, 10 mg de désoxycorticostérone. Le matin de l'intervention : goutte à goutte intraveineux de sérum glucosé isotonique à continuer pendant et après l'intervention, 30 cm³ d'extrait surrénal I.V., et 20 S. C., 10 mg de désoxycorticostérone I.M. Aussitôt après l'intervention 20 cm³ d'extrait total I.V. et 20 S.C., 5 mg de DOC I.M., En cas de choc il conseille de renouveler ces doses toutes les deux heures et d'injecter 5 mg de D.O.C.A. toutes les 3 heures, puis d'espacer les doses. Des quantités voisines de 200 cm³ d'extrait total et de 40 mg de D.O.C.A. peuvent ainsi être injectées à certains malades.

L'extrait total et le sel doivent être continués jusqu'à ce

que le malade ne présente plus aucun signe d'insuffisance surrénale. Un fléchissement brusque de la T.A., une accélération du pouls avec élévation de T.A. sont des signes prémonitoires d'insuffisance surrénale aiguë. Elle doit être traitée d'urgence. L'apathie postopératoire avec vomissements et hoquet sont des signes moins pressants. Il n'y a pas intérêt à continuer trop longtemps le traitement car on entrave le développement compensateur de la surrénale restante.

LES RÉSULTATS.

Pronostic immédiat postopératoire. Jusqu'à ces dernières années la mortalité immédiate lors des exérèses de tumeurs cortico-surrénales était très lourde. 39 % de mort par choc postopératoire en 1933 (Cécil) 17 morts sur 44 cas sont rapportés en 1937 (Lukens, cité par Soffer). Depuis la préparation et le traitement systématique des opérés par des fortes doses d'extrait cortico-surrénal cette mortalité a beaucoup diminué entre les mains de chirurgiens entraînés tels que Cahill, Walters, Broster. Walters rapporte en 1949 une série de 9 cas opérés sans aucun décès. Cependant le risque demeure notable, surtout chez les malades atteints de Cushing par tumeur bénigne ou par tumeur maligne limitée (s'il existe une métastase latente le choc postopératoire est moins à craindre). Le risque est au maximum dans les surrénalectomies pour Cushing par simple hyperplasie.

Pronostic ultérieur. Lorsque l'intervention a réussi la régression des symptômes pathologiques est rapide, ainsi que nous l'avons déjà signalé. L'avenir de ces malades est conditionné par la variété des tumeurs. Le pronostic éloigné des tumeurs malignes est très sombre. Les métastases tant régionales que lointaines sont habituellement fréquentes et rapides (Fontaine) et rares sont les longues survies (5 ans dans un cas de Cottler).

2. — TRAITEMENT MÉDICAL

Il constitue un palliatif ou un traitement associé au précédent :

La radiothérapie n'a jamais donné aucune amélioration nette dans les observations que nous avons relevées. L'irradiation hypophysaire au contraire donne souvent une amélioration considérable dans les syndromes de Cushing sans tumeur surrénale.

Des traitements hormonaux ont été essayés dans le but

de contrebalancer les effets de l'hyperfonctionnement cortical.

Gill et Dunn ont employé des quantités importantes d'oestrogènes tant dans les syndromes de virilisme que dans la maladie de Cushing. Mais les résultats de cette méthode se sont toujours montrés négatifs aux autres auteurs.

Albright et ses collaborateurs ont défendu l'usage de la testostérone dans le Cushing pour s'opposer à l'action de l'hypercatabolisme protidique par néoglucogénèse. Il note chez trois malades, dont deux avaient des surrénales macroscopiquement normales à l'intervention, une amélioration notable des troubles métaboliques sous l'influence de testostérone administrée à raison de 25 à 50 mg par jour pendant plusieurs mois. Il obtint une diminution de l'élimination urinaire azotée et calcique, un gain en poids et en taille, une peau plus épaisse et, chez l'un des malades, une amélioration du métabolisme hydrocarboné. En fait les autres auteurs n'ont pas confirmé ces résultats. Aucun changement objectif n'est signalé, ni même un changement subjectif net (Soffer).

BIBLIOGRAPHIE

- ALBRIGHT F., PARSON E. W. et BLOOMBERG. — Syndrome de Cushing interprété comme hypercortico-surrénalisme. Résultat du traitement par la testostérone.
- BROSTER L. R. — Chirurgie du cortex surrénal. *Brit. J. Surg.* 26, 925 (1939).
- BROSTER. — Etude biologique et chirurgicale du virilisme, de la féminisation et des états intersexuels. *Médecina Buenos-Aires.* 3, 35-33 (1942).
- CAHILL et coll. — Tumeurs cortico-surrénales, trois cas opérés. *Surg. Gyn. Obst.* 281-305 (1942).
- DAHL IVERSEN E. — Technique de surrénalectomie dans le syndrome génito-surrénal de l'enfant. *Acta. Chir. Scandinav.* 90, 210-228 (1940).
- DEL CASTILLO E. I., FINOCHIETTO R. et SCLOSSBERG. — Le traitement du syndrome d'hyperfonctionnement cortico-surrénal. *Presse Médicale.* 47, n° 50, 1016-1021 (24 juin 1939).
- DUNN C. N. — Les oestrogènes dans le traitement du syndrome de Cushing. *Lancet.* 2, 344 (1937).
- FONTAINE R., FRANCK P. et STOLL G. — La chirurgie des surrénales. *J. Intern. Chir.*, 321-348 (juillet 1949).
- GILL A. M. — Traitement du syndrome de Cushing par de hautes doses d'oestrogènes. *Lancet.* 2, 70 (1937).

- GREEN BERGER M. E. et J. H. VINER. — Carcinome du cortex, prévention des accidents postopératoires. *New-York State J. Med.* 41, 1665 (1941).
- JENTZER. — Chirurgie des surrénales. *J. Intern. Chir.*, n° 4, 839-857 (juillet-août 1948).
- JONES B. — Insuffisance surrénale aiguë après surrénalectomie. *Brit. Med. J.*, 1023 (nov. 1944).
- KEPLER E. J. et KEATING P. R. — Tumeurs du cortex surrénal. Statistique chirurgicale. *Arch. of. Inter. Méd.* 68, 1010-1036 (1941).
- LUFT R. — Le traitement du syndrome de Cushing. *Acta Méd. Scandin.*, vol. CXXIV, fasc. 3 (1946).
- NISSEN B. — Pronostic postopératoire des tumeurs cortico-surrénales. *Exp. Med. and Surg.* 1, 309-313 (1943).
- RAKOFF A. E., CANTAROW PASCHIS K. E. — Deux cas de syndrome de Cushing traités par le stilboestrol. *J. Chir. Endocrinolog.* 1, 912 (1941).
- WALTERS S. W. et KEPLER E. J. — Tumeurs cortico-surrénales et leur traitement, étude de 7 cas opérés. *Ann. Surg.* 107, 881-898, juin 1938.
- WALTERS et SPRAGUE. — Cf. bibliogr. du syndrome de Cushing (1949).
-

RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS

Dans la première partie de ce travail, nous avons présenté l'observation, recueillie dans le service de notre maître, M. le Professeur H. Bénard, d'un jeune homme de 20 ans chez lequel une tumeur maligne du cortex surrénal avait provoqué l'apparition d'un syndrome de Cushing typique.

L'exérèse de la tumeur avait été pratiquée avec succès et avait amené la disparition rapide du syndrome.

Une étude biologique et hormonale minutieuse avant et après l'exérèse, avait été faite dans le laboratoire de M. le Professeur Bénard ainsi qu'une étude histologique et chimique de la tumeur. Ces études montraient principalement les faits suivants :

- Une augmentation considérable de l'élimination urinaire des 17 céto-stéroïdes (338,6 mg/24 h au lieu de 12 à 15 mg) et particulièrement de leur fraction β qui atteignait 63,4 % de l'ensemble au lieu de 15 % au maximum chez le sujet normal. La courbe d'analyse chromatographique des 17 C.S. confirmait et précisait ces anomalies hautement pathologiques.
- Une augmentation très importante de l'élimination des 11 oxy-stéroïdes qui s'élevaient à 7,74 mg/24 h au lieu de 1,5 mg, chiffre trouvé chez le sujet normal par la même méthode de dosage.

L'examen du malade, vingt mois après l'intervention, montra qu'une métastase pulmonaire était survenue, entraînant une réapparition des éléments cliniques et biologiques du syndrome de Cushing.

Nous avons relaté aussi une observation de nos maîtres, M. le Professeur Justin-Besançon et M. le Docteur H.-P. Klotz concernant une femme atteinte de syndrome de Cushing dû à un cancer surrénal. Les examens radiologiques étaient ici difficiles à interpréter et la malade ayant refusé l'intervention exploratrice, ce fut seulement à l'autopsie qu'on put découvrir une tumeur volumineuse.

Dans une seconde partie, nous avons tenté de faire une revue d'ensemble des cas publiés, maintenant en nombre

considérable, des tumeurs du cortex surrénal de l'adulte. Ces cas peuvent, à notre avis, être rangés en cinq groupes :

- Les tumeurs entraînant un virilisme chez la femme.
- Les tumeurs entraînant une féminisation chez l'homme, celles-ci beaucoup plus rares.
- Les tumeurs entraînant un syndrome de Cushing dans les deux sexes.
- Les tumeurs avec insuffisance surrénale (exceptionnelles).
- Les tumeurs sans retentissements endocrinien.

Nous ne méconnaissons pas le caractère schématique de cette classification. Des intrications sont possibles entre ces syndromes, notamment chez la femme entre le virilisme et les troubles métaboliques du syndrome de Cushing. Cependant cette division nous a paru rester claire sans s'éloigner de la réalité comme le font certaines classifications proposées au nom de la physiopathologie.

Il ne nous a pas paru possible d'individualiser cliniquement un syndrome hypertensif pur par tumeur surrénale en dehors de tout syndrome de Cushing. Les quelques cas rapportés nous ont semblés extrêmement discutables. Ceci ne préjuge pas d'ailleurs du rôle possible du cortex surrénal dans la genèse de certaines hypertensions isolées.

I. — Notre étude des tumeurs avec virilisme chez la femme est basée sur 34 observations. Il s'agit presque toujours de femmes jeunes ou de jeunes filles. Le premier signe est habituellement l'aménorrhée. Puis on assiste, non seulement à une disparition des caractères féminins (morphologie générale, caractère, habitudes), mais au développement de caractères masculins, au premier rang desquels un hirsutisme viril; les organes génitaux externes se modifient peu sauf un allongement modéré du clitoris (de grande valeur clinique).

L'étude hormonale met en évidence un accroissement considérable à l'intensité du syndrome clinique mais il est en rapport avec la nature et le degré de malignité de la tumeur, à tel point qu'une valeur dépassant 50 mg/24 h doit évoquer un cancer. La détermination qualitative de ces 17 C.S. est plus intéressante encore pour le diagnostic de la tumeur car elle montre dans ces cas une augmentation de la fraction β qui ne doit représenter normalement que 15 % du nombre total des 17 C.S. Une élévation à 50 % de la fraction β constitue une forte présomption de cancer.

Parallèlement les dosages biologiques montrent une aug-

mentation importante des androgènes urinaires. Parfois les oestrogènes sont également élevés mais le rapport oestrogènes/androgènes est toujours anormalement haut.

L'étude histologique de ces tumeurs met en évidence une prépondérance de cellules ressemblant à celles de la zone réticulée de la surrénale, le cytoplasme y est dense et souvent granuleux.

La quantité d'hormones contenues dans la tumeur se révèle, dans les cas où elle a été déterminée, très faible par rapport à l'excrétion journalière. Il n'y a pas stockage de l'hormone dans la tumeur.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est relativement facile et bien supportée. Elle amène la disparition quasi complète des troubles. Le pronostic ultérieur est fonction du degré de malignité de la tumeur.

II. — Nous avons trouvé dans la littérature 11 cas seulement de tumeurs avec féminisation chez l'homme. Elles se produisent chez des hommes jeunes (15 à 44 ans). La maladie débute le plus souvent par une hypertrophie douloureuse des seins, plus rarement par des signes tumoraux ou métastasiques. Puis se développent des caractères sexuels du type féminin de plus en plus marqués. En même temps les caractères mâles régressent, les testicules sont habituellement atrophiés. Les dosages hormonaux montrent un léger excès d'élimination des androgènes et des 17 cétostéroïdes, mais surtout une forte augmentation des oestrogènes; les réactions des prolans sont habituellement négatives.

Lorsque l'exérèse fut possible les anomalies sexuelles regressèrent, mais elles réapparurent au cours du développement des métastases. Il s'agissait en effet de tumeurs hautement malignes qui entraînèrent la mort dans tous les cas.

III. — Les tumeurs avec hypersécrétion d'hormones métaboliques donnent lieu à un syndrome de Cushing absolument typique que rien ne peut distinguer cliniquement des syndrome de Cushing d'autre nature et en particulier de la maladie de Cushing par adénome hypophysaire. Les tumeurs cortico-surrénales entrent pour environ 1/5^e dans l'étiologie du syndrome de Cushing. Nous avons étudié 20 cas. Il s'agit là encore d'une maladie de sujets jeunes, âgés le plus souvent de 20 à 30 ans, et de femmes beaucoup plus souvent que d'hommes.

Nous avons rappelé tout d'abord les troubles communs aux deux sexes, à savoir les modifications morphologiques.

la répartition spéciale de la graisse plus que la véritable obésité (beaucoup de ces sujets ont peu varié de poids, certains ont maigri), l'aspect pléthorique accentuée par l'érythrosc cutanée, l'atrophie spéciale de la peau dont la manifestation la plus frappante est la vergeture purpurique, l'acné, les modifications de la formule sanguine, l'ostéoporose, les troubles du métabolisme glucidique, la fragilité vasculaire, la polyurie, l'asthénie.

L'hypertension nous a davantage retenus en raison de la tendance actuelle qui consiste à attribuer à la cortico-surrénale un rôle dans l'origine de l'hypertension artérielle commune et à indiquer parfois la surrénalectomie partielle comme traitement de l'hypertension.

Restant dans le cadre des tumeurs du cortex surrénal, nous n'avons trouvé aucune observation concluante d'hypertension isolée qui se fut développée en même temps qu'une tumeur et qui eût regressé après son exérèse. Nous avons émis l'opinion, déjà signalée ci-dessus, que les tumeurs cortico-surrénales ne donnaient lieu directement à une hypertension que dans la mesure où se développait un syndrome de Cushing.

Nous avons ensuite étudié les troubles génitaux, associés aux précédents dans des proportions variables. Fort discrets chez l'homme, ils sont très souvent notables chez la femme. L'existence d'un virilisme intense au cours d'un syndrome de Cushing chez la femme, si elle n'est pas caractéristique d'une tumeur surrénale, doit en éveiller l'idée, surtout s'il existe une hypertrophie clitoridienne.

Le dosage des électrolytes sanguins chez ces malades a été pratiqué dans de nombreux cas. On pourrait en effet s'attendre à trouver dans ces tumeurs hyperfonctionnantes de la surrénale, un syndrome humoral inverse de celui qui caractérise l'insuffisance surrénale, à savoir une élévation du sodium et du chlore sanguin, une diminution du potassium sanguin, une alcalose. De tels troubles existent parfois mais ils sont discrets et très inconstants.

Beaucoup plus intéressants sont les dosages de l'élimination urinaire des 11 oxystéroïdes, ou hormones surrénales du métabolisme des protéides et des sucres. Ce dosage, d'une technique plus difficile que celui des 17 C.S. a montré, lorsqu'il a été pratiqué, des quantités nettement élevées : 1 à 5 mg au lieu de 0,25 mg/24 h. Dans l'observation citée plus haut elle atteignait 7,71 mg au lieu de 1,50 mg/24 h quantité normale pour la technique employée.

En regard de cette élévation caractéristique des 11 O.S. on note souvent aussi dans les tumeurs surrénales avec syndrome de Cushing, une élévation plus ou moins nette des 17 C.S. traduisant une hypersécrétion associée d'hormones génitales. Elle n'est pas constante. Nous avons signalé des cas de tumeur maligne surrénale avec syndrome de Cushing étudiés par Walter et Sprague où le nombre des 17 C.S. était au-dessous de la moyenne. Lorsque cette élévation associée des 17 C.S. existe chez la femme on n'a pas de peine à constater un syndrome d'hirsutisme associé au tableau de Cushing. Chez l'homme, au contraire, l'association des signes génitaux est moins marquée et difficile à mettre en évidence comme c'était le cas dans l'observation rapportée.

L'examen histologique des tumeurs montre souvent une prolifération de cellules ressemblant aux spongyocytes de la zone fasciculée de la surrénale avec cette différence que leur taille est plus grande et leur prolifération excessive. Souvent on constate aussi des îlots de petites cellules granuleuses à côté des grosses cellules spongieuses. Ces aspects nous paraissent correspondre aux cas où des signes génitaux importants s'ajoutent aux troubles métaboliques.

L'exérèse chirurgicale de la tumeur est rendue particulièrement dangereuse par un choc postopératoire dû, notamment, au brusque sevrage de l'organisme en hormones métaboliques surrénales.

IV. — Enfin, il existe des tumeurs non endocriniennes. Leur intérêt clinique est moindre car elles ne se manifestent guère que dans la mesure où elles sont malignes et déjà étendues. Nous avons même retrouvé une dizaine de cas de tumeurs du cortex surrénal déterminant une insuffisance de cette glande, tantôt aigu, tantôt chronique, et donnant un tableau de maladie d'Addison, parfois même précédé d'une période d'hyperfonctionnement. L'élimination des stéroïdes urinaires est dans tous ces cas diminuée ou normale. L'examen histologique montre des cellules d'aspect variable souvent anaplastique avec de larges zones de nécrose.

V. — Quel que soit leur retentissement endocrinien les tumeurs du cortex surrénal devront être recherchées radiologiquement en s'aidant de divers artifices de contrastes, à savoir le pneumorein le rétropneumopéritoine, l'aortographie même. Le rétropneumopéritoine conjugué ou non avec la tomographie, l'urographie veineuse nous a paru la meilleure et la moins offensante de ces méthodes. Elle permet

d'emblée une exploration bilatérale. Cependant il faut bien connaître les défaillances possibles de ces procédés radiologiques et au moindre doute proposer la lombotomie exploratrice.

Le traitement des tumeurs cortico-surrénales est avant tout d'ordre chirurgical. L'exérèse seule peut amener une régression des troubles endocriniens. Elle s'impose d'autant plus que la bénignité de la tumeur ne peut être affirmée *a priori*. « Un nombre élevée de 17 C.S., surtout avec une forte proportion de β C.S. indique un cancer, mais un nombre peu élevé ne l'élimine pas. » Cette exérèse est habituellement pratiquée par voie extrapéritonéale postérieure ou latérale. Elle n'est contre-indiquée que par l'existence d'extension ou de métastase.

Jusqu'à ces dernières années cependant la mortalité opératoire était très grande dans les tumeurs avec syndrome de Cushing du fait du choc surrénaloprive. Ce choc ne peut être prévu et combattu que par une surveillance pré, per, et post-opératoire de tous les instants et un traitement médical dont le but est de se substituer à la sécrétion brusquement interrompue par l'exérèse jusqu'à ce que l'autre surrénale, souvent atrésiée, se développe et suffise à la tâche. Ce traitement est d'autant plus nécessaire qu'il s'agit d'une tumeur à sécrétion métabolique et que la surrénale restante est atrophiée. Il est constitué essentiellement par des injections d'extrait cortico-surrénal total. Cet extrait total doit être administré dès la veille de l'intervention par voie sous-cutanée. Immédiatement avant l'intervention une forte dose sera donnée par voie veineuse diluée dans un litre de solution salée isotonique. Elle sera renouvelée après l'intervention. Les jours suivants l'extrait total sera injecté par voie sous-cutanée en quantité progressivement décroissante.

Après l'intervention l'acétate de désoxycorticostérone pourra être associé à l'extrait total mais avec prudence en utilisant des doses faibles (5 à 10 mg par voie sous-cutanée) afin d'éviter les accidents de rétention d'eau et d'hypertension. Ce traitement devra être poursuivi aussi longtemps que des accidents d'insuffisance surrénale seront à craindre. ceux-ci seront annoncés notamment par un brusque fléchissement de la tension artérielle, des vomissements, une accélération du pouls avec élévation de température. Il n'y a pas intérêt à le prolonger trop longtemps pour ne pas freiner le développement compensateur de la surrénale restante.

Lorsque l'intervention est impossible ou en cas de récédive

la radiothérapie reste le seul secours mais son action est décevante. Le traitement par la testostérone a été préconisé pour s'opposer à l'hypersécrétion d'hormones de catabolisme protéique dans les tumeurs avec syndrome de Cushing. Il ne donne pas meilleurs résultats.

OUVRAGES GÉNÉRAUX SUR LES TUMEURS DE LA CORTICO-SURRÉNALE

- BOUREY J. — Les hyperépinéphries. *Thèse Lille*, 40, n° 4 (1939).
- COMMANS R. R. et CALLAWAY C. P. — Les adénomes des glandes surrénales. *Arch. Intern. Méd.*, n° 1, 37-41 (biblio.) (janvier 1948).
- DAHL-IVERSEN. — Tumeurs de la glande surrénale et leur tableau clinique. *Nordisk Méd.* 36, n° 47, 2307-2311 (1947).
- DAHL-IVERSEN F. et HOJENSGAARD I. C. — Même sujet *Acta Chirur. Belgica*, 46.39, 273-281 (avril 1947).
- FARID. — Cortico-surrénalomes malins. *Thèse Lyon* (1937).
- GOLDZIEHER M. A. — *The Adrenal Glands in Health and Disease*. Philadelphia F. A. Davis Company (1944).
- LANGERON (L.) et LOHÉAC P. — Formes cliniques des tumeurs malignes primitives des capsules surrénales. *Arch. Méd.* 24, 249 (1938).
- MARTIN Jac. — Contribution à l'étude des cortico-surrénalomes. *Thèse Lyon*, 1942-1943.
- PARIS R. — Les syndromes d'hypersurrénalisme cortical. *Algérie Méd.*, (mars-avril 1946), 2, 99-121 (mars-avril 1946).
- PHILIPS et RAY. — Les tumeurs de la surrénale. *Am. J. Sur.* 78, n° 2, 254-265 (août 1949).
- SAINTON et BROUHA. — *Endocrinologie*. Masson (1942).
- SELYE H. — *Textbook of Endocrinology* Montréal University. *Acta Endocrinologia* (1947).
- SÉZARY et LENÈGRE. — Tumeurs cortico-surrénales. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.
- SOFFER L. J. — *Maladies de la surrénale*. Philadelphia Leact Febiger (1946).
- SPASSOVITCH. — Formes cliniques des tumeurs malignes primitives de la surrénale. *Thèse Lyon* (1923).
- TEPPERMAN J., ENGEL F. L., LONG C.N.H. — Revue générale de l'hypertrophie corticale. *Endocrinology*. 32, 373-402 (1943).
- YOUNG A. M. — *Les tumeurs de la surrénale*. Thèse Faculté libre de Lille (1939).

Vu, le Président de Thèse, Vu le Doyen de la Faculté,
Vu et permis d'imprimer.
Le Recteur.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
PREMIÈRE PARTIE.....	13
DEUXIÈME PARTIE :	
I. — HISTORIQUE	25
II. — SYMPTOMATOLOGIE DES TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES DE L'ADULTE :	
A) Etude des différents syndromes endocriniens.....	27
1° <i>Virilisme</i>	28
2° <i>Féminisation</i>	45
3° <i>Syndrome de Cushing</i>	52
4° <i>Insuffisance surrénale au cours des tumeurs</i>	77
B) Etude des signes tumoraux :	
Les manifestations tumorales associées aux syndromes endocriniens.....	80
Les tumeurs non endocriniennes.....	
III. — ANATOMIE PATHOLOGIQUE DES TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES :	
1° <i>La cortico-surrénale normale, rappel embryologique et histologique</i>	87
2° <i>Les différentes tumeurs bénignes</i>	89
3° <i>Les altérations des autres glandes endocrines</i>	93
IV. — TRAITEMENT DES TUMEURS CORTICO-SURRÉNALES.....	98
RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS.....	105